

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eptinezumab (VYEPTI®)

Lundbeck GmbH

Modul 4A

Migräneprophylaxe

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.08.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 5 |
| Abbildungsverzeichnis | 18 |
| Abkürzungsverzeichnis | 20 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 23 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 | 24 |
| 4.2 Methodik | 54 |
| 4.2.1 Fragestellung | 54 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 57 |
| 4.2.2.1 Population | 58 |
| 4.2.2.1.1 Teilpopulation a | 58 |
| 4.2.2.1.2 Teilpopulation b | 59 |
| 4.2.2.2 Intervention | 59 |
| 4.2.2.3 Komparator/Vergleichstherapie | 59 |
| 4.2.2.3.1 Teilfragestellung a) | 59 |
| 4.2.2.3.2 Teilfragestellung b1) | 60 |
| 4.2.2.3.3 Teilfragestellung b2) | 60 |
| 4.2.2.4 Endpunkte | 60 |
| 4.2.2.5 Studiendesign und Studiendauer | 61 |
| 4.2.2.6 Sonstige Aspekte (Publikationstyp, Sprache) | 61 |
| 4.2.2.7 Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien | 62 |
| 4.2.2.8 Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich) | 63 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 65 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 65 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 65 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 67 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA | 68 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien | 69 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise | 70 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 71 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien | 71 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 72 |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika | 73 |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte | 74 |
| 4.2.5.2.2.1 Mortalität | 76 |
| 4.2.5.2.2.2 Morbidität | 77 |
| 4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 82 |
| 4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit | 86 |
| 4.2.5.2.3 Erläuterungen zur statistischen Methodik | 90 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen | 91 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 92 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 94 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche | 97 |

| | | |
|--------------|--|-----|
| 4.3 | Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 104 |
| 4.3.1 | Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| 4.3.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 104 |
| 4.3.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 104 |
| 4.3.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 107 |
| 4.3.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 110 |
| 4.3.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | 111 |
| 4.3.1.1.5 | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 112 |
| 4.3.1.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 113 |
| 4.3.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 113 |
| 4.3.1.2.1.1 | Studiendesign..... | 114 |
| 4.3.1.2.1.2 | Zulassungskonforme Anwendung von Eptinezumab in der Studie DELIVER..... | 117 |
| 4.3.1.2.1.3 | Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie DELIVER..... | 118 |
| 4.3.1.2.1.4 | Charakterisierung der Studienpopulationen | 119 |
| 4.3.1.2.1.5 | Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext..... | 129 |
| 4.3.1.2.1.6 | Elektronisches Patiententagebuch (<i>eDiary</i>)..... | 129 |
| 4.3.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 131 |
| 4.3.1.3 | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 133 |
| 4.3.1.3.1 | Endpunkte – RCT..... | 134 |
| 4.3.1.3.1.1 | Gesamtmortalität – RCT..... | 137 |
| 4.3.1.3.1.2 | Migränetage/Monat– RCT..... | 140 |
| 4.3.1.3.1.3 | Migräneattacken/Monat– RCT | 150 |
| 4.3.1.3.1.4 | Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität – RCT | 155 |
| 4.3.1.3.1.5 | Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung – RCT | 160 |
| 4.3.1.3.1.6 | Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat – RCT | 165 |
| 4.3.1.3.1.7 | Kopfschmerztage/Monat– RCT..... | 170 |
| 4.3.1.3.1.8 | Kopfschmerzepisoden/Monat– RCT | 180 |
| 4.3.1.3.1.9 | Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität – RCT | 185 |
| 4.3.1.3.1.10 | MBS (Most Bothersome Symptom) – RCT | 190 |
| 4.3.1.3.1.11 | PGIC (Patient Global Impression of Change) – RCT | 198 |
| 4.3.1.3.1.12 | EQ-5D VAS (Gesundheitszustand) – RCT | 205 |
| 4.3.1.3.1.13 | HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) – RCT..... | 214 |
| 4.3.1.3.1.14 | MSQ (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire) – RCT .. | 225 |
| 4.3.1.3.1.15 | Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten und häufige Ereignisse) – RCT | 235 |
| 4.3.1.3.1.16 | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT | 249 |
| 4.3.1.3.1.17 | Zusammenfassende Darstellung der DELIVER-Ergebnisse für die AMNOG Population b (Eptinezumab vs. BSC (Placebo))..... | 257 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 264 |
| 4.3.1.3.2.1 | Übersicht der Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Werte) | 268 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.2.2 | Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionsterm | 275 |
| 4.3.1.3.2.3 | Zusammenfassende Bewertung der Subgruppenanalysen..... | 308 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 309 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 311 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 311 |
| 4.3.2.1.0 | Auswahl des Komparators | 311 |
| 4.3.2.1.0.1 | Generelle Eignung der Komparatorstudien | 312 |
| 4.3.2.1.0.2 | Spezifische Prüfkriterien | 313 |
| 4.3.2.1.0.3 | Auswahl des Komparators anhand der Prüfkriterien..... | 313 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 332 |
| 4.3.2.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 332 |
| 4.3.2.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 334 |
| 4.3.2.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 339 |
| 4.3.2.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 340 |
| 4.3.2.1.1.5 | Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche | 342 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 344 |
| 4.3.2.1.2.1 | Studien- und Patientencharakteristika | 344 |
| 4.3.2.1.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 352 |
| 4.3.2.1.2.3 | Prüfung der Ähnlichkeitsannahme | 353 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 357 |
| 4.3.2.1.3.1 | Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT | 358 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 425 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... .. | 425 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 426 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 426 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 427 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 428 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 428 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 429 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 430 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 430 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 430 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 431 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 431 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 431 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 432 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 432 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 432 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 432 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 433 |
| 4.4.2.1 | Fragestellung b1 (Zusatznutzen von Eptinezumab vs. Fremanezumab) | 436 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.4.2.1.1 | Mortalität..... | 439 |
| 4.4.2.1.2 | Morbidität..... | 439 |
| 4.4.2.1.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 439 |
| 4.4.2.1.4 | Unerwünschte Ereignisse | 440 |
| 4.4.2.1.5 | Zusammenfassendes Ergebnis zum Zusatznutzen (Fragestellung b1).. | 440 |
| 4.4.2.2 | Fragestellung b2 (Zusatznutzen von Eptinezumab vs. BSC) | 441 |
| 4.4.2.2.1 | Mortalität..... | 446 |
| 4.4.2.2.2 | Morbidität..... | 446 |
| 4.4.2.2.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 449 |
| 4.4.2.2.4 | Unerwünschte Ereignisse | 450 |
| 4.4.2.2.5 | Zusammenfassendes Ergebnis zum Zusatznutzen (Fragestellung b2).. | 451 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 457 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 457 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 457 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 458 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 458 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 458 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 460 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 469 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 475 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 480 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 484 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 505 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 537 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) . | 26 |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab zur Durchführung eines indirekten Vergleichs) | 27 |
| Tabelle 4-3: Eptinezumab vs. Fremanezumab (Fragestellung b1); Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich nach Bucher (DELIVER vs. FOCUS), AMNOG Population b | 31 |
| Tabelle 4-4: Eptinezumab vs. Fremanezumab (Fragestellung b1); Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich nach Bucher (DELIVER vs. FOCUS), AMNOG Population b, Sensitivitätsanalyse | 32 |
| Tabelle 4-5: 100 mg und 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Fragestellung b2); Ergebnisse nach Endpunkten (DELIVER), AMNOG Population b..... | 35 |
| Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 41 |
| Tabelle 4-7: 100 mg Eptinezumab (DELIVER) vs. Fremanezumab (FOCUS) über den Brückenkomparator BSC (Placebo), Beobachtungsdauer 12 Wochen, AMNOG Population b, Ergebnisse und Zusatznutzen..... | 44 |
| Tabelle 4-8: 100 mg Eptinezumab vs. BSC; Woche 1 – 12; Ergebnisse nach Endpunkten, AMNOG Population b, Zusatznutzen | 51 |
| Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) . | 62 |
| Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab zur Durchführung eines indirekten Vergleichs) | 64 |
| Tabelle 4-11: Patientenrelevante Endpunkte, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden | 74 |
| Tabelle 4-12: In die Bewertung eingeschlossene Mortalitätsendpunkte..... | 76 |
| Tabelle 4-13: In die Bewertung eingeschlossene Morbiditätsendpunkte..... | 78 |
| Tabelle 4-14: Kriterien C und D für Migräne ohne Aura nach ICHD-3 [27] | 78 |
| Tabelle 4-15: Kriterien B und C für Migräne mit Aura nach ICHD-3 [27]..... | 79 |
| Tabelle 4-16: In die Bewertung eingeschlossene Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität | 83 |
| Tabelle 4-17: Domänen des MSQ..... | 84 |
| Tabelle 4-18: MSQ; Bewertung der Items | 85 |
| Tabelle 4-19: MSQ; Berechnung des finalen Punktwerts | 85 |
| Tabelle 4-20: In die Bewertung eingeschlossene Endpunkte aus dem Bereich Sicherheit/Verträglichkeit | 86 |
| Tabelle 4-21: Vorgaben für die Darstellung unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT..... | 87 |
| Tabelle 4-22: Vorgaben für die Darstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT..... | 87 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-23: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | 88 |
| Tabelle 4-24: C-SSRS-Items | 90 |
| Tabelle 4-25: Angabe zur Ablage der Programmcodes | 101 |
| Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 105 |
| Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 106 |
| Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 110 |
| Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 111 |
| Tabelle 4-30: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 113 |
| Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 115 |
| Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 117 |
| Tabelle 4-33: Vorherige Migräneprophylaxen mit Therapieversagen in der DELIVER-Studie, FAS-Population..... | 120 |
| Tabelle 4-34: Studienpopulationen der DELIVER-Studie..... | 121 |
| Tabelle 4-35: Vorherige Migräneprophylaxen mit Therapieversagen in der DELIVER-Studie, AMNOG Population b | 121 |
| Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Faktoren der FAS-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 123 |
| Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Faktoren, AMNOG Population b – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 124 |
| Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika zur Baseline, FAS-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 125 |
| Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika zur Baseline, AMNOG Population b – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 127 |
| Tabelle 4-40: Regeln zum Ersetzen fehlender Werte im elektronischen Patiententagebuch. | 130 |
| Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 132 |
| Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil 1 | 133 |
| Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil 2..... | 133 |
| Tabelle 4-44: Operationalisierung von Mortalität..... | 137 |
| Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 137 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 138 |
| Tabelle 4-47: Operationalisierung von Migränetage/Monat | 140 |
| Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migränetage/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 141 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Migränetage aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 142 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 144 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 145 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um 100% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 146 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population | 147 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$, FAS-Population | 148 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$, FAS-Population | 149 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um 100% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population | 149 |
| Tabelle 4-57: Operationalisierung von Migräneattacken/Monat | 150 |
| Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migräneattacken/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 151 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Migräneattacken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 152 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für Migräneattacken/Monat der FAS-Population, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 154 |
| Tabelle 4-61: Operationalisierung von Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Intensität | 155 |
| Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 156 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für den prozentualen Anteil schwerer Migräneattacken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 157 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität, FAS-Population..... | 159 |
| Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Patienten mit Migräne an Tag 1 nach erster Dosierung“ | 160 |
| Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 161 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für Patienten mit Migräne am Tag 1 nach erster Dosierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 162 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für Patienten mit Migräne am Tag 1 nach erster Dosierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population | 163 |
| Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/ Monat“ | 165 |
| Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 165 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 167 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population..... | 169 |
| Tabelle 4-73: Operationalisierung von Kopfschmerztage/Monat | 170 |
| Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kopfschmerztage/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 171 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 172 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 174 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 175 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um 100 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 176 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population | 177 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %, FAS-Population..... | 178 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 75 %, FAS-Population..... | 178 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um 100 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population..... | 179 |
| Tabelle 4-83: Operationalisierung von Kopfschmerzepisoden/Monat | 180 |
| Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kopfschmerzepisoden/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 181 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Kopfschmerzepisoden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 182 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für Kopfschmerzepisoden/Monat, Veränderung gegenüber Baseline, FAS-Population | 184 |
| Tabelle 4-87: Operationalisierung von Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Intensität | 185 |
| Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Schmerzintensität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 186 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für den prozentualen Anteil schwerer Kopfschmerzepisoden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 187 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität, FAS-Population..... | 189 |
| Tabelle 4-91: Operationalisierung von MBS | 190 |
| Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Most Bothersome Symptom (MBS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 191 |
| Tabelle 4-93: Am stärksten belastendes Begleitsymptom zur Baselineerhebung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 192 |
| Tabelle 4-94: Veränderung in Bezug auf das am meisten belastende Begleitsymptom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Ergebnisse), Woche 12, AMNOG Population b | 192 |
| Tabelle 4-95: Veränderung in Bezug auf das am meisten belastende Begleitsymptom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Ergebnisse), Woche 24, AMNOG Population b | 193 |
| Tabelle 4-96: MBS: Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 194 |
| Tabelle 4-97: Ergebnisse für MBS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 195 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für MBS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population..... | 197 |
| Tabelle 4-99: Operationalisierung von PGIC..... | 198 |
| Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 199 |
| Tabelle 4-101: Patient Global Impression of Change (PGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Ergebnisse), Woche 12, AMNOG Population b | 199 |
| Tabelle 4-102: Patient Global Impression of Change (PGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Ergebnisse), Woche 24, AMNOG Population b | 200 |
| Tabelle 4-103: PGIC: Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 201 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 202 |
| Tabelle 4-105: Ergebnisse für PGIC, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population..... | 204 |
| Tabelle 4-106: Operationalisierung von EQ-5D VAS | 205 |
| Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 206 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 207 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 209 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population..... | 211 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-111: Operationalisierung von HIT-6..... | 214 |
| Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HIT-6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 215 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 216 |
| Tabelle 4-114: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 219 |
| Tabelle 4-115: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 220 |
| Tabelle 4-116: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber Baseline, FAS-Population.. | 221 |
| Tabelle 4-117: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder), FAS-Population..... | 223 |
| Tabelle 4-118: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (Responder), FAS-Population..... | 223 |
| Tabelle 4-119: Operationalisierung von MSQ | 225 |
| Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MSQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 225 |
| Tabelle 4-121: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 227 |
| Tabelle 4-122: Ergebnisse für MSQ, Verbesserung um ≥ 15 Punkte (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 231 |
| Tabelle 4-123: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population..... | 233 |
| Tabelle 4-124: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse | 235 |
| Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 236 |
| Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 237 |
| Tabelle 4-127: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse ohne PT „Migräne“; AMNOG Population b..... | 238 |
| Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b | 239 |
| Tabelle 4-129: Ergebnisse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse ohne PT „Migräne“, AMNOG Population b | 239 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 240 |
| Tabelle 4-131: Übersicht unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 241 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-132: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse ohne PT „Migräne“, AMNOG Population b | 242 |
| Tabelle 4-133: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten pro Studienarm aufgetreten sind (SOC/PT), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b.... | 243 |
| Tabelle 4-134: Ergebnisse für einzelne unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b..... | 244 |
| Tabelle 4-135: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten), APTS-Population | 246 |
| Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 1,5$ % der Patienten aufgetreten sind, APTS-Population..... | 247 |
| Tabelle 4-137: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, APTS-Population..... | 247 |
| Tabelle 4-138: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, APTS-Population..... | 248 |
| Tabelle 4-139: Operationalisierung von Ereignisse von besonderem Interesse/Einzelereignisse | 249 |
| Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisse von besonderem Interesse/Einzelereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 251 |
| Tabelle 4-141: Ergebnisse für Ereignisse von besonderem Interesse, AMNOG Population b..... | 252 |
| Tabelle 4-142: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Woche 1 – 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b.... | 253 |
| Tabelle 4-143: Ergebnisse für Ereignisse von besonderem Interesse, Gesamtpopulation..... | 255 |
| Tabelle 4-144: Ergebnisdarstellung über alle Endpunkte, Dosierungen und Beobachtungsintervalle, AMNOG Population b..... | 258 |
| Tabelle 4 -145: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen, AMNOG Population b ... | 266 |
| Tabelle 4-146: Interaktionsterme (p-Werte) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DELIVER, Woche 1 – 12 (Sicherheit über 24 Wochen) | 268 |
| Tabelle 4-147: Interaktionsterme (p-Werte) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DELIVER, Woche 13 – 24 | 271 |
| Tabelle 4-148: Endpunkte/Analysen mit positivem Interaktionstest für mindestens ein Subgruppenmerkmal | 275 |
| Tabelle 4-149: Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$, Subgruppenanalyse nach Migränesubtyp, AMNOG Population b..... | 276 |
| Tabelle 4-150: Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil; Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Migränesubtyp, AMNOG Population b | 278 |
| Tabelle 4-151: Verwendung akuter Migränemedikation (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Geschlecht, AMNOG Population b..... | 280 |
| Tabelle 4-152: Kopfschmerzepisoden/Monat, Subgruppenanalyse nach MOH-Diagnose (ja/nein), AMNOG Population b..... | 282 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-153: Ergebnisse für MBS, Subgruppenanalyse nach MOH-Diagnose (ja/nein) AMNOG Population b | 284 |
| Tabelle 4-154: EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Migränesubtyp, AMNOG Population b | 286 |
| Tabelle 4-155: EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Anzahl versagter Vortherapien, AMNOG Population b | 289 |
| Tabelle 4-156: EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Geschlecht, AMNOG Population b | 293 |
| Tabelle 4-157: EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Subgruppenanalyse nach Migränesubtyp, AMNOG Population b | 296 |
| Tabelle 4-158: EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Subgruppenanalyse nach Geschlecht, AMNOG Population b | 298 |
| Tabelle 4-159: HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach MOH (ja/nein) , AMNOG Population b | 301 |
| Tabelle 4-160: HIT-6 (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Subgruppenanalyse nach MOH (ja/nein) , AMNOG Population b | 304 |
| Tabelle 4-161: HIT-6 (Responderanalyse, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte), Subgruppenanalyse nach MOH (ja/nein) , AMNOG Population b | 306 |
| Tabelle 4-162: Zusammenfassende Einschätzung der Subgruppenergebnisse | 308 |
| Tabelle 4-163: Direkt vergleichende RCT, die für die Nutzenbewertung von Eptinezumab herangezogen werden | 310 |
| Tabelle 4-164: Prüfung der Studiendesigns | 312 |
| Tabelle 4-165: Anteil von AMNOG Population b an den gesamten Studienpopulationen ... | 315 |
| Tabelle 4-166: Prüfung der Studienlage | 315 |
| Tabelle 4-167: Anzahl der versagten Vortherapien (Metoprolol/Propranolol, Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin) in AMNOG Population b der unterschiedlichen Studien [19, 80] | 317 |
| Tabelle 4-168: Vergleichbarkeit der Vorbehandlung | 318 |
| Tabelle 4-169: Vergleich der Baseline-Charakteristika – demographische und krankheitsspezifische Faktoren, Teil 1 (DELIVER, LIBERTY [19, 24] und FOCUS [81]). | 318 |
| Tabelle 4-170: Vergleich der Baseline-Charakteristika – demographische und krankheitsspezifische Faktoren, Teil 2 (EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN [78]) | 320 |
| Tabelle 4-171: Vergleichbarkeit der Studienpopulation | 323 |
| Tabelle 4-172: Möglichkeit eines dosisfairen Vergleichs | 324 |
| Tabelle 4-173: Vergleichbarkeit der erhobenen Endpunkte | 326 |
| Tabelle 4-174: Patientenrelevante Endpunkte in DELIVER und in den Komparator- Studien mit vorhandenen Auswertungen für AMNOG Population b | 327 |
| Tabelle 4-175: Wahl des Komparators – Ergebnisse nach Prüfung | 331 |
| Tabelle 4-176: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche (AMNOG Population b) | 332 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-177: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche | 334 |
| Tabelle 4-178: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Eptinezumab für indirekte Vergleiche in Patientenpopulation b | 340 |
| Tabelle 4-179: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche, Patientenpopulation b | 341 |
| Tabelle 4-180: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche | 343 |
| Tabelle 4-181: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich | 344 |
| Tabelle 4-182: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Eptinezumab) für einen indirekten Vergleich | 349 |
| Tabelle 4-183: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fremanezumab) für einen indirekten Vergleich (Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [99]) | 349 |
| Tabelle 4-184: Vergleich der Baseline-Charakteristika (DELIVER und FOCUS), AMNOG Population b | 351 |
| Tabelle 4-185: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 353 |
| Tabelle 4-186: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab (über den Brückenkomparator BSC (Placebo)) | 357 |
| Tabelle 4-187: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden | 358 |
| Tabelle 4-188: Operationalisierung von Gesamtmortalität | 359 |
| Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche | 359 |
| Tabelle 4-190: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b | 360 |
| Tabelle 4-191: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden | 361 |
| Tabelle 4-192: Operationalisierung von Migränetage/Monat | 362 |
| Tabelle 4-193: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migränetage/Monat in RCT für indirekte Vergleiche | 363 |
| Tabelle 4-194: Operationalisierungen der Migränetage/Monat, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird | 364 |
| Tabelle 4-195: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b | 364 |
| Tabelle 4-196: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b | 366 |
| Tabelle 4-197: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Migränetage/Monat (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b | 367 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-198: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Migränetage/Monat (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 368 |
| Tabelle 4-199: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Eptinezumab-Daten), AMNOG Population b..... | 369 |
| Tabelle 4-200: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Eptinezumab-Daten), AMNOG Population b..... | 370 |
| Tabelle 4-201: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Migränetage/Monat (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 371 |
| Tabelle 4-202: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 373 |
| Tabelle 4-203: Operationalisierung von Kopfschmerztage/Monat..... | 374 |
| Tabelle 4-204: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kopfschmerztage/Monat in RCT für indirekte Vergleiche..... | 375 |
| Tabelle 4-205: Operationalisierungen der Kopfschmerztage/Monat, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird..... | 375 |
| Tabelle 4-206: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b..... | 376 |
| Tabelle 4-207: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Kopfschmerztage/Monat (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 378 |
| Tabelle 4-208: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Kopfschmerztage/Monat (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 379 |
| Tabelle 4-209: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 380 |
| Tabelle 4-210: Operationalisierung von EQ-5D VAS..... | 380 |
| Tabelle 4-211: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT für indirekte Vergleiche..... | 381 |
| Tabelle 4-212: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b..... | 382 |
| Tabelle 4-213: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 384 |
| Tabelle 4-214: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 385 |
| Tabelle 4-215: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten von Eptinezumab), AMNOG Population b..... | 387 |
| Tabelle 4-216: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 388 |
| Tabelle 4-217: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 388 |
| Tabelle 4-218: Operationalisierung von HIT-6..... | 389 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-219: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HIT-6 in RCT für indirekte Vergleiche | 390 |
| Tabelle 4-220: Operationalisierungen des HIT-6, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird | 390 |
| Tabelle 4-221: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b | 391 |
| Tabelle 4-222: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 aus RCT (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b | 393 |
| Tabelle 4-223: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 aus RCT (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b | 394 |
| Tabelle 4-224: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten von Eptinezumab), AMNOG Population b | 396 |
| Tabelle 4-225: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 aus RCT (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b | 397 |
| Tabelle 4-226: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden | 398 |
| Tabelle 4-227: Operationalisierung von MSQ (migränespezifische Lebensqualität) | 399 |
| Tabelle 4-228: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MSQ in RCT für indirekte Vergleiche | 399 |
| Tabelle 4-229: Operationalisierungen des MSQ, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird | 400 |
| Tabelle 4-230: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b | 401 |
| Tabelle 4-231: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für MSQ aus RCT (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b | 404 |
| Tabelle 4-232: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für MSQ aus RCT (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b | 405 |
| Tabelle 4-233: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten für Eptinezumab), AMNOG Population b | 407 |
| Tabelle 4-234: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für MSQ (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b | 409 |
| Tabelle 4-235: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden | 410 |
| Tabelle 4-236: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse | 410 |
| Tabelle 4-237: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche | 412 |
| Tabelle 4-238: Operationalisierungen der unerwünschten Ereignisse, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird | 413 |
| Tabelle 4-239: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b | 414 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-240: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b | 414 |
| Tabelle 4-241: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 416 |
| Tabelle 4-242: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 417 |
| Tabelle 4-243: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten für Eptinezumab), AMNOG Population b..... | 419 |
| Tabelle 4-244: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten für Eptinezumab), AMNOG Population b | 419 |
| Tabelle 4-245: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b..... | 420 |
| Tabelle 4-246: Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b | 422 |
| Tabelle 4-247: Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b, Sensitivitätsanalyse..... | 423 |
| Tabelle 4-248: RCT, die für indirekte Vergleiche herangezogen werden | 426 |
| Tabelle 4-249: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 427 |
| Tabelle 4-250: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 428 |
| Tabelle 4-251: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 428 |
| Tabelle 4-252: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 429 |
| Tabelle 4-253: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. | 431 |
| Tabelle 4-254: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 431 |
| Tabelle 4-255: Eptinezumab (DELIVER) vs. Fremanezumab (FOCUS); Ergebnisse der indirekten Vergleiche, AMNOG Population b..... | 437 |
| Tabelle 4-256: 100 mg Eptinezumab vs. BSC; Ergebnisse nach Endpunkten, AMNOG Population b, Zusatznutzen | 442 |
| Tabelle 4-257: 300 mg Eptinezumab vs. BSC; Ergebnisse nach Endpunkten, AMNOG Population b..... | 453 |
| Tabelle 4-258: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 457 |
| Tabelle 4-259: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente für Eptinezumab .. | 480 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-260: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente für Fremanezumab | 481 |
| Tabelle 4-261: Clinicaltrials – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Eptinezumab..... | 484 |
| Tabelle 4-262: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Eptinezumab..... | 487 |
| Tabelle 4-263: WHO ICTRP – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Eptinezumab..... | 488 |
| Tabelle 4-264: Clinicaltrials – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab | 492 |
| Tabelle 4-265: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab | 496 |
| Tabelle 4-266: WHO ICTRP – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab | 499 |
| Tabelle 4-267 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . | 506 |
| Tabelle 4-268 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DELIVER..... | 508 |
| Tabelle 4-269 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FOCUS; aus Modul 4 des Herstellerdossiers [99] | 518 |
| Tabelle 4-270 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DELIVER..... | 538 |
| Tabelle 4-271 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FOCUS | 557 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches Eptinezumab vs. Fremanezumab | 29 |
| Abbildung 4-2: Netzwerk des indirekten Vergleiches Eptinezumab vs. Fremanezumab | 99 |
| Abbildung 4-3: Indirekter Vergleich nach Bucher | 100 |
| Abbildung 4-4: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab) | 103 |
| Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 108 |
| Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eptinezumab | 109 |
| Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie DELIVER | 114 |
| Abbildung 4-8: Patientenfluss der DELIVER-Studie, die AMNOG Population b macht 96,2 % der FAS-Population aus (s. Tabelle 4-34)..... | 117 |
| Abbildung 4-9: Migränetage/Monat; Werte über den Verlauf der Studie | 143 |
| Abbildung 4-10: EQ-5D VAS; Werte über den Verlauf der Studie | 209 |
| Abbildung 4-11: HIT-6; Werte über den Verlauf der Studie | 218 |
| Abbildung 4-12: MSQ-Einschränkung der Rollenfunktion; Werte über den Verlauf der Studie..... | 229 |
| Abbildung 4-13: MSQ-Verhinderung der Rollenfunktion; Werte über den Verlauf der Studie..... | 230 |
| Abbildung 4-14: MSQ-Emotionale Funktion; Werte über den Verlauf der Studie | 230 |
| Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche, Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eptinezumab | 336 |
| Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche, Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab | 338 |
| Abbildung 4-17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs | 359 |
| Abbildung 4-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs | 361 |
| Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab) | 369 |
| Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs | 373 |
| Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs | 380 |
| Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab) | 386 |
| Abbildung 4-23: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs | 389 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab) | 395 |
| Abbildung 4-25: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs | 398 |
| Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab) | 406 |
| Abbildung 4-27: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs | 410 |
| Abbildung 4-28: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab) | 418 |
| Abbildung 4-29: Patientenfluss der DELIVER-Studie (inklusive AMNOG Population b) .. | 517 |
| Abbildung 4-30: Patientenfluss der FOCUS-Studie (aus [99]) | 536 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AESI | <i>Adverse event of special interest</i> (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse) |
| ADA | <i>Anti-Drug Antibody</i> |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AMIS | Arzneimittelinformationssystem |
| APTS | <i>All Patients Treated Set</i> |
| BMI | <i>Body Mass Index</i> |
| BSC | <i>Best Supportive Care</i> |
| CGRP | <i>Calcitonin gene-related peptide</i> |
| CM | Chronische Migräne |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenzel |
| CONSORT | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> |
| CSP | <i>Clinical Study Protocol</i> (Studienprotokoll) |
| CSR | <i>Clinical Study Report</i> (Studienbericht) |
| C-SSRS | <i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> |
| CTCAE | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DMKG | Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EM | Episodische Migräne |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> (Europäische Zulassungsbehörde) |
| EOT | <i>End of Treatment</i> |
| EQ-5D-5L | 5 Dimensionen-5-Level Lebensqualitätsinstrument der EuroQoL-Gruppe |
| EUCTR | <i>EU Clinical Trials Register</i> |
| FAS | <i>Full Analysis Set</i> |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HCRU | <i>Health Care Ressource Utilization</i> |
| HIT-6 | <i>Headache Impact Test-6</i> |
| HLGT | <i>High Level Group Term</i> |

| | |
|--------|---|
| HLT | <i>High Level Term</i> |
| ICHD | <i>International Classification of Headache Disorders</i> |
| ICTRP | <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITC | <i>Indirect Treatment Comparison</i> |
| ITT | <i>Intention to treat</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOCF | <i>Last Observation Carried Forward</i> |
| MBS | <i>Most Bothersome Symptom</i> |
| MedDRA | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> |
| MMD | <i>Monthly migraine days (Monatliche Migränetage)</i> |
| MMRM | <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> |
| MTC | <i>Mixed Treatment Comparison</i> |
| MOH | <i>Medication Overuse Headache (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz)</i> |
| MSQ | <i>Migraine Specific Quality of Life</i> |
| OTC | <i>Over The Counter</i> |
| PGIC | <i>Patient Global Impression of Change</i> |
| PICOS | <i>population, intervention, comparator, outcome(s) and study design</i> |
| PT | <i>Preferred Term nach MedDRA (bevorzugter Begriff)</i> |
| RCT | <i>Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</i> |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQs | <i>Standardised MedDRA Queries</i> |
| SOC | <i>System Organ Class nach MedDRA (Systemorganklasse)</i> |
| STE | <i>Surrogate Threshold Effects</i> |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SUE | Schwerwiegende(s) UE |
| TREND | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i> |
| UE | Unerwünschte(s) Ereignis(se) |
| VAS | <i>Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

| | |
|------|--|
| WPAI | <i>Work Productivity and Activity Impairment</i> |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Die wissenschaftliche Fragestellung, die mit den Analysen im vorliegenden Dossier beantwortet werden soll, ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eptinezumab (VYEPTI®) im Vergleich zu der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet (Migräneprophylaxe bei Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat).

Es liegen in Abhängigkeit der Patientenpopulation und der herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie drei separate Fragestellungen vor, für die die Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin systematisch aufbereitet und bewertet wird:

Fragestellung a:

Hat Eptinezumab einen Zusatznutzen gegenüber Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Botulinumtoxin A bei Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen?

Bei den genannten Komparatoren handelt es sich um die Wirkstoffe, die vom G-BA für den Nachweis des Zusatznutzens in Patientenpopulation a (Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen) festgelegt hat [1]. Wenn – wie in diesem Fall – mehrere Wirkstoffe gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind, kann nach § 6 Abs. 4 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden [2]. Es liegen keine Eptinezumab-Studien vor, die einen direkten oder indirekten Nachweis eines Zusatznutzens in Patientenpopulation a gegen einen der genannten Wirkstoffe ermöglichen. Von den möglichen Komparatoren wurde daher kein einzelner Wirkstoff als Komparator zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation gewählt.

Fragestellung b1:

Hat Eptinezumab einen Zusatznutzen gegenüber Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab bei Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht in Frage kommen?

Erenumab *oder* Galcanezumab *oder* Fremanezumab wurden vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien für Patientenpopulation b (Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht mehr in Frage kommen) festgelegt [1]. Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens wird von der vom G-BA vorgegebenen Auswahl **Fremanezumab** als Komparator gewählt.

Fragestellung b2:

Hat Eptinezumab einen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care bei Patienten, die für eine konventionelle Migränetherapie nicht in Frage kommen?

Best Supportive Care (BSC) wurde in früheren Bewertungsverfahren (Erenumab D-407, Galcanezumab D-445, Fremanezumab D-460) vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens in Patientenpopulation b (Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht mehr in Frage kommen)¹ festgelegt. Eptinezumab gehört als CGRP-Antagonist zur gleichen Wirkstoffklasse wie Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab (ATC-Code N02CD). Nach § 6 Abs. 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse unter Berücksichtigung von abgeschlossenen Nutzenbewertungen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen [2]. Der beträchtliche Zusatznutzen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab rechtfertigt die neue Festlegung dieser Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus Gründen der Verfahrenskonsistenz und der besseren Vergleichbarkeit der zu den verschiedenen medizinischen Therapieoptionen vorliegenden Daten wird im Rahmen der Nutzenbewertung von Eptinezumab jedoch zusätzlich ein Vergleich gegenüber **BSC** in einer separaten wissenschaftlichen Fragestellung untersucht.

Nach § 3 Abs. 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Zusatznutzen eines Arzneimittels ein Nutzen, der „qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist“ [2]. Der jeweilige Nutzen ist „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [2]. Vor diesem Hintergrund werden die wissenschaftlichen Fragestellungen anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit untersucht. Für den Nachweis eines Zusatznutzens werden Daten aus randomisierten kontrollierten Studien mit einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen herangezogen.

Datenquellen

Eptinezumab ist ein neuer Wirkstoff, der am 24.01.2022 erstmals in Europa zugelassen wurde (Europäische Kommission auf Empfehlung der EMA). Der Studienpool besteht somit aus Studien des pharmazeutischen Unternehmers. Den Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin folgend wird zusätzlich eine systematische Recherche in prädefinierten Datenbanken, Registern und auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Es werden nur randomisierte kontrollierte Studien (Evidenzstufe Ib) für die Bewertung herangezogen, in denen entweder Eptinezumab direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird oder die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen.

¹ Zum Zeitpunkt der Bewertungsverfahren D-407, D-445 und D-460 als „Patientenpopulation c“ geführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

| Kategorie | # | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---|-------|--|---|
| Patientenpopulation | E1/A1 | Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat a) Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen ^a b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen ^b | Abweichende Patientenpopulation |
| Intervention | E2/A2 | Eptinezumab, Anwendung entsprechend Zulassung/Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • 1x alle 12 Wochen • Intravenös • 100 mg oder 300 mg | Abweichender Wirkstoff oder abweichende Anwendung/Dosis |
| Komparator/Vergleichstherapie | E3/A3 | a) Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramal oder Amitriptylin oder Botulinumtoxin A b1) Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab b2) Best Supportive Care | Abweichender Komparator oder nicht zulassungskonforme Anwendung des Komparators |
| Endpunkte | E4/A4 | Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit/Verträglichkeit sind erhoben (für eine detaillierte Darstellung der Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2). | Es wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. |
| Studiendesign | E5/A5 | Randomisierte kontrollierte Studie | Abweichendes Studiendesign |
| Studiendauer | E6/A6 | ≥ 12 Wochen | < 12 Wochen |
| Publikationstyp | E7/A7 | Volltextpublikation, Studienbericht, ausführlicher Ergebnisbericht im Studienregister, auf der Internetseite des G-BA verfügbare Ergebnisse (AMNOG-Dossiers) | Abweichender Publikationstyp als in E7 definiert (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Editorials, Letters) <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (CT.gov und ICTRP), werden ausgeschlossen (Erläuterung in Abschnitt 4.2.3.2).</i> |
| <p>^aFür die Eignung einer klinischen Studie zur Beantwortung von Fragestellung a wird Teilpopulation a operationalisiert als Patienten, die entweder therapienaiv sind oder auf bis zu drei der genannten Therapien nicht angesprochen haben.</p> <p>^bFür die Eignung einer klinischen Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zur Beantwortung der Fragestellung b (b1 und b2) wird die Teilpopulation b operationalisiert als Patienten, die auf mindestens zwei der konventionellen Migräneprophylaktika nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder die aufgrund von Kontraindikationen für diese nicht geeignet waren. Als konventionelle Migräneprophylaktika</p> | | | |

| Kategorie | # | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|--|---|---------------------|---------------------|
| werden für den deutschen Versorgungskontext Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramamat und Botulinumtoxin A verstanden. | | | |

Teilpopulation a (Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen²) wurde u. a. in den pivotalen Eptinezumab-Zulassungsstudien PROMISE-1 und PROMISE-2 untersucht. Die Studien PROMISE-1 und PROMISE-2 stellen keinen direkten Vergleich gegenüber einen der Wirkstoffe Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Botulinumtoxin A dar. Die konventionellen Migräneprophylaxen sind seit vielen Jahren zugelassen und in der Praxis etabliert, so dass die zugehörigen Studien in einer anderen Versorgungsrealität durchgeführt wurden als die pivotalen Eptinezumab-Studien. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird für Patientenpopulation a nicht durchgeführt.

In der von Lundbeck durchgeführten Studie DELIVER werden Wirksamkeit und Sicherheit von Eptinezumab bei Patienten untersucht, die bereits mit mehreren Migräneprophylaxen vorbehandelt waren. Teilpopulation b (operationalisiert als Patienten mit Vorbehandlung mit ≥ 2 der folgenden Therapien Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramamat → AMNOG Population b) macht dabei 96,2 % der FAS-Population aus. Die Studie DELIVER stellt einen direkten Vergleich von Eptinezumab gegenüber BSC dar und kann zur Beantwortung der Fragestellung b2 herangezogen werden, sowie in einem indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung b1 (s. folgender Abschnitt).

Die Studie DELIVER ist nicht nur geeignet, den Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber BSC zu belegen, sondern ist vergleichbar mit der Datenbasis, die für die Nutzenbewertung von Fremanezumab vom G-BA herangezogen wurde (Teilpopulation der Studie FOCUS, AMNOG Population b). Somit eignet sich die Studie DELIVER zur Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab (Fragestellung b1). Zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wird auch für Fragestellung b1 zusätzlich eine systematische Recherche nach weiteren Studien mit Fremanezumab durchgeführt, die für einen adjustierten indirekten Vergleich in AMNOG Population b (Fragestellung b1) geeignet sind.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab zur Durchführung eines indirekten Vergleichs)

| Kategorie | # | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---------------------|-------|---|---------------------------------|
| Patientenpopulation | E1/A1 | Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migränetherapie in Frage kommen (Vortherapie mit ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe: | Abweichende Patientenpopulation |

² Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung von Erenumab operationalisiert als therapienaive Patienten oder Patienten, die auf bis zu drei konventionelle Therapien nicht angesprochen haben [3, 4].

| Kategorie | # | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---------------------|-------|---|--|
| | | Metoprolol/Propranolol, Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin) | |
| Intervention | E2/A2 | Fremanezumab (Anwendung gemäß Fachinformation) | Abweichende Intervention |
| (Brücken)komparator | E3/A3 | b1) Best Supportive Care | Abweichender Komparator |
| Endpunkte | E4/A4 | Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit/Verträglichkeit sind erhoben (für eine detaillierte Darstellung der Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2). | Es wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. |
| Studiendesign | E5/A5 | Randomisierte kontrollierte Studie | Abweichendes Studiendesign |
| Studiendauer | E6/A6 | ≥ 12 Wochen | < 12 Wochen |
| Publikationstyp | E7/A7 | Volltextpublikation, Studienbericht, ausführlicher Ergebnisbericht im Studienregister, auf den Internetseiten des G-BA verfügbare Ergebnisse | Abweichender Publikationstyp als in E7 definiert (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Editorials, Letters) Keine Publikation einzelner Studien, sondern systematische Reviews und Netzwerk-Metaanalysen. <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (CT.gov und ICTRP), werden ausgeschlossen (Erläuterung in Abschnitt 4.2.3.2).</i> |

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden zusätzlich zu den Daten aus FOCUS, die der frühen Nutzenbewertung von Fremanezumab zugrunde liegen, keine weiteren relevanten Daten identifiziert. Der indirekte Vergleich zwischen Eptinezumab und Fremanezumab beruht daher auf Auswertungen der relevanten Teilpopulation b der Studie DELIVER (Eptinezumab) auf der einen Seite und der relevanten Teilpopulation der Studie FOCUS (Fremanezumab) auf der anderen Seite. Es wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator BSC (Placebo) durchgeführt (die Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend § 5 Abs. 6 des 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA die Studienqualität, die Validität der herangezogenen Endpunkte sowie die Evidenzstufe herangezogen.

In die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (Evidenzstufe Ib) eingeschlossen. Die Methodik der eingeschlossenen Studien wird dementsprechend mit Hilfe der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements systematisch aufbereitet und im Anschluss bewertet. Sowohl die CONSORT-Statements als auch Bewertungsbögen zum Verzerrungspotenzial sind für jede eingeschlossene Studie im vorliegenden Modul in Anhang 4-E und Anhang 4-F dargestellt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens in Patientenpopulation b wurde von der DELIVER-Studie eine Teilpopulation ausgewertet („AMNOG Population b“). Ausgewertet wurden Ergebnisse zu allen erhobenen patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die Auswertungen erfolgten entsprechend den im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie prädefinierten Analysen. Ergänzt wurde dieser Datensatz – sofern gemäß Dossievorlage für den jeweiligen Endpunkt erforderlich – um zusätzliche Effektschätzer (Effektschätzer für unerwünschte Ereignisse, RR und RD für binäre Endpunkte), Responderanalysen (15 % der Skalenspannweite), graphische Darstellungen der Werte über den Verlauf der Studie und Subgruppenanalysen. Diese Ergebnisse liegen direkt dem Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber BSC zugrunde (Fragestellung b2).

Die DELIVER-Auswertungen der AMNOG Population b wurden in einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit den entsprechenden Daten der Studie FOCUS (Nutzenbewertung von Fremanezumab) verglichen.

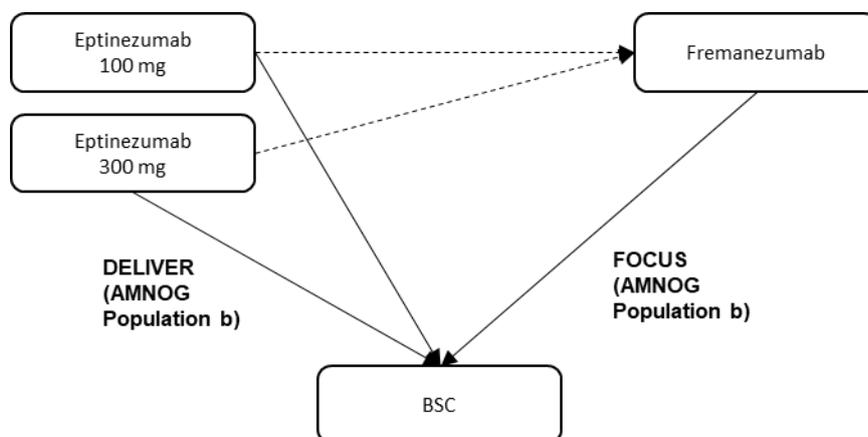


Abbildung 4-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches Eptinezumab vs. Fremanezumab

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Fragestellung b1 (Eptinezumab vs. Fremanezumab) - Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 4-3 sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt. 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 maßgeblich auf den Studienergebnissen der Studien DELIVER und FOCUS 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.

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, d. h. es zeigten sich signifikante Vorteile in der Verhinderung der Rollenfunktion (MSQ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-3: 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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | 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 4-4: 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 $\geq 50\%$ | RR = 0,92 [0,53; 1,58] | 0,7528 |
| Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ | 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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Eptinezumab 100 mg+300 mg vs. Fremanezumab (Sensitivitätsanalyse) | |
|--|--|
| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] |
| | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = -1,33 [-2,87; 0,21] Hedges' g: -0,11 [-0,24; 0,02] |
| MSQ Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = 4,24 [-0,21; 8,69] Hedges' g: 0,12 [-0,01; 0,26] |
| MSQ Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = 6,69 [2,59; 10,79] Hedges' g: 0,21 [0,08; 0,34] |
| MSQ Emotionale Funktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = 3,46 [-1,32; 8,24] Hedges' g: 0,09 [-0,04; 0,23] |
| Unerwünschte Ereignisse | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | RR = 2,07 [0,32; 13,47] |
| Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen | RR = 4,72 [0,31; 72,92] |
| EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstrumentes 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 | |

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

In der folgenden Tabelle 4-5 sind die Ergebnisse der Studie DELIVER (Eptinezumab vs. BSC (Placebo)) für die AMNOG Population b dargestellt, die dem Zusatznutzen gegenüber BSC zugrunde liegen. Die Tabelle umfasst die Ergebnisse für beide Eptinezumab-Dosierungen (100 mg und 300 mg), sowie zwei Beobachtungszeiträume (Woche 1 – 12 sowie Woche 13 – 24).

Es 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 um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% gegenüber Baseline ausgewertet. Weitere patientenrelevante Morbiditätsendpunkte der Studie waren Migräneattacken/Monat, Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität, Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung, Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation, Kopfschmerztag/Monat, Kopfschmerzepisoden/Monat, Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität, MBS (Most Bothersome Symptom), PGIC (Patient Global Impression of Change) und der Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS. Für alle Morbiditätsendpunkte – ohne Ausnahme – waren die Ergebnisse signifikant zugunsten von Eptinezumab.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: 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 | | - ^a In der Studie DELIVER sind keine Todesfälle aufgetreten. | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Migränetage/ Monat | Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert | <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 |
| Migräneattacken/Monat, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert | | <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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Ergebnis [95%-KI] | |
|---|---|---|--|--|--|
| | | 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
| 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 |
| Kopfschmerztage/ Monat | Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert | <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] ^e 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] ^e 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 |
| | Reduktion um 100 % | <u>Woche 1 – 12</u> Eptinezumab 100 mg: 4,3 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,0200 | <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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Ergebnis [95%-KI] | |
|--|---|---|--|---|--|
| | | 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
| Kopfschmerzepisoden/Monat, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert | | <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 Baseline-Wert | <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 |
| | 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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Ergebnis [95%-KI] | |
|---|---|--|--|--|--|
| | | 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) | Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert | <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 Baseline-Wert | <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 |
| MSQ Verhinderung der Rollenfunktion | Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert | <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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Ergebnis [95%-KI] | |
|--|---|--|--|---|---|
| | | 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
| MSQ Emotionale Funktion | Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert | <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 | |
| 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 | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) |
|--|---|---|
| <p>^aWeder 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]</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 ($\geq 50\%$) 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 (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 ($\geq 75\%$) 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 (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 ($\geq 50\%$ 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 (12,9 % in Woche 1 – 12 und 24,6 % 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 ($\geq 75\%$ 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 (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> | | |

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die folgende Ableitung des Zusatznutzens von Eptinezumab basiert auf dem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen und maßgeblich auf den Daten der 100 mg-Dosierung, da dies den Angaben in der Fachinformation entspricht: Die empfohlene Eptinezumab-Dosis entspricht 100 mg, nach 12 Wochen Therapie soll nur bei Notwendigkeit die höhere Dosierung von 300 mg gewählt werden [5]. Die weitgehende Beschränkung der Diskussion auf diesen spezifischen Datenausschnitt dient der besseren Lesbarkeit, die vollständigen Daten der DELIVER-Studie (beide Dosierungen, beide Beobachtungsintervalle) sind bei der Ergebnisdarstellung in Tabelle 4-5 berücksichtigt.

Tabelle 4-6: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| a) Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen | Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. |
| b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen | b1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen b2) Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen |

Fragestellung b1 (Eptinezumab vs. Fremanezumab)

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.

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 Kopfschmerztag (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 Baseline-Wert 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 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 identifiziert worden [6]. Dies hatte keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung des G-BA [6, 7]. Für Eptinezumab wurden spezifische unerwünschte Ereignisse im Studienbericht von DELIVER prädefiniert und gemäß Dossiervorlage ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.1.16). Zusätzlich wurden alle unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei mehr als 10 Patienten aufgetreten sind, ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.1.15). 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 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.

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.

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 4-7: 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 | | Resultierender Zusatznutzen |
|---|--|---|---|
| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] | p- Wert Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte) | |
| Mortalität | | | |
| Gesamt mortalität | - | - | 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 | |
| Kopfschmerztag/Monat, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert | 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 Baseline-Wert | 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 Baseline-Wert | 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] | |
| 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 |

| | Eptinezumab 100 mg vs. Fremanezumab | | Resultierender Zusatznutzen |
|--|-------------------------------------|---|-----------------------------|
| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] | p- Wert Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte) | |
| EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire | | | |

Fragestellung b2 (Eptinezumab vs. BSC (Placebo))

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 [8]. Der beträchtliche Vorteil spiegelt sich auch in den Responderanalysen wider (Reduktion um ≥ 50 %, ≥ 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 im Vergleich 43,3 % der Eptinezumab-Patienten in Woche 1 – 12 eine Reduktion ihrer monatlichen Migränetage gegenüber Baseline um ≥ 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 Verbesserungen, die der G-BA in der Vergangenheit als beträchtlichen Zusatznutzen bewertet hat [6, 7, 9-12]. 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 auch 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], $p < 0,0001$), Kopfschmerztage/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 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 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 Responseschwelle³ 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.

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 [13-18]. Die Patienten hatten zu Beginn der Studie im Mittel Werte von 66,3 bis 66,6 und wiesen damit eine schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (≥ 60 Punkte) auf [14]. 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]).

³ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der VAS des EQ-5D.

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 [6, 7].

Zusätzlich zur Veränderung gegenüber dem Baselinewert wurden Responderanalysen durchgeführt. Dafür wurde einmal eine Verbesserung von ≥ 5 Punkten (prädefiniert) und einmal eine Verbesserung von $\geq 6,3$ Punkten 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 durchgeführt⁴, welche den klinisch relevanten Effekt und beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt: RR = 1,31 [1,13; 1,51]; $p < 0,001$.

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 Punkte⁵) 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

⁴ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Einschränkung der Rollenfunktion“.

⁵ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“.

ebenfalls als **beträchtlicher Zusatznutzen** gewertet und auch hier durch die Ergebnisse einer entsprechenden Responderanalyse (Responseschwelle 15 Punkte⁶) 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 nicht aufgetreten.⁷

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, Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, Hepatische Ereignisse, Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen, Krampfanfälle, Suizidgedanken und suizidales Verhalten. AESI sind 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

⁶ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Emotionale Funktion“.

⁷ 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 ein entsprechender Warnhinweis wurde in die Fachinformation aufgenommen.

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 (Tabelle 4-5): Es ergibt sich beispielsweise für 300 mg Eptinezumab ein klinisch relevanter Effekt 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 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 zweite 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 (Abschnitt 4.4.1), so dass der Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit eines „Hinweises“ abgeleitet wird.

Tabelle 4-8: 100 mg Eptinezumab vs. BSC; Woche 1 – 12; Ergebnisse nach Endpunkten, AMNOG Population b, Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | Zusatznutzen |
|--|--|--|--|
| Mortalität | | | |
| Gesamt mortalität | | - In der Studie DELIVER sind keine Todesfälle aufgetreten. | Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt. |
| Morbidität | | | |
| Migränetag/ Monat | Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = -2,8 [-3,5; -2,0] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,79; -0,46] | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | Reduktion um ≥ 50 % | RR = 3,27 [2,36; 4,53] p < 0,0001 | |
| | Reduktion um ≥ 75 % | RR = 7,90 [3,44; 18,1] p < 0,0001 | |
| | Reduktion um 100 % | Eptinezumab 100 mg: 6,3 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,0013 | |
| Migräneattacken/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | MD = -1,9 [-2,5; -1,4] p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,72; -0,39] | |
| Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil) | | MD = -7,3 [-11; -3,6] p = 0,0001 Hedges' g: -0,3 [-0,49; -0,16] | |
| Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung (Prozentualer Anteil) | | Eptinezumab 100 mg: 26,1 BSC (Placebo): 43,7 p < 0,0001 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat | | MD = -2,6 [-3,2; -1,9] p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,82; -0,49] | Ergänzend dargestellt |
| 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 | |

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | Zusatznutzen |
|--|--|--|--|
| | | p = 0,0200 | |
| 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 ≥ 6,3 Punkte | RR = 1,64 [1,33; 2,03] p < 0,0001 | |
| MSQ Einschränkung der Rollenfunktion | Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = 11,3 [7,87; 14,8] p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [0,38; 0,72] | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | Responder ≥ 15 Punkte | RR = 1,31 [1,13; 1,51] p < 0,0001 | |
| MSQ Verhinderung der Rollenfunktion | Veränderung gegenüber dem Baselinewert | <u>Woche 12</u> MD = 11,3 [8,01; 14,5] p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [0,42; 0,76] | |
| | Responder ≥ 15 Punkte | RR = 1,43 [1,24; 1,65] p < 0,0001 | |
| MSQ Emotionale Funktion | Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = 11,3 [7,63; 15,0] p < 0,0001 Hedges' g: 0,5 [0,35; 0,69] | |

| Endpunktkategorie/Endpunkt | Ergebnis [95%-KI] | Zusatznutzen |
|---|---|---|
| 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] (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.15). ^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 | | |

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die wissenschaftliche Fragestellung, die mit den Analysen im vorliegenden Dossier beantwortet werden soll, ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eptinezumab (VYEPTI®) im Vergleich zu der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet (Migräneprophylaxe bei Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat).

Der medizinische Nutzen von Eptinezumab wurde bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens anhand akzeptierter, patientenrelevanter Endpunkte festgestellt. Auf Basis der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien PROMISE-1 (episodische Migräne) und PROMISE-2 (chronische Migräne) wurde das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Eptinezumab belegt und die Zulassung erteilt. Zusätzlich zu diesen beiden pivotalen Phase-III-Studien wurden die Langzeitsicherheit, die Geschwindigkeit des Wirksamkeitseintritts, sowie die Wirksamkeit bei Patienten, die auf vorherige Therapien unzureichend angesprochen haben, in separaten Studien untersucht. Die Langzeitsicherheit bei Patienten mit chronischer Migräne wurde in der offenen Studie PREVAIL über einen Zeitraum von 2 Jahren gezeigt. Für diese Bewertung der Sicherheit wurde die höchste zugelassene Dosis (300 mg alle 12 Wochen) eingesetzt, so dass sich auf Basis dieser Daten die Sicherheit einer wiederholten Gabe von

Eptinezumab über längere Zeit valide einschätzen lässt. Der frühe Wirksamkeitseintritt von Eptinezumab zeigt sich in der randomisierten kontrollierten Studie RELIEF. Koprimary Endpunkte in dieser Studie waren die Zeit bis zum Abklingen der Kopfschmerzen („time to headache pain freedom“) sowie die Zeit bis zum Abklingen des am meisten belastenden Begleitsymptoms („time to absence of MBS⁸“), in denen Eptinezumab jeweils einen signifikant schnellere Verbesserung der Symptomatik zeigt als Placebo. Patienten, die auf andere („konventionelle“) Migränetherapien unzureichend angesprochen haben, wurden in der Studie DELIVER untersucht, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Patientenpopulation b herangezogen wird.

Population

Die bewertungsrelevante Patientenpopulation sind gemäß der Fragestellung erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Diagnose Migräne und mindestens 4 Migränetagen/Monat.

Intervention

Die Intervention ist Eptinezumab. Die Standarddosis beträgt 100 mg, einzelne Patienten können auch von einer höheren Dosis (300 mg) profitieren. Eptinezumab wird alle 12 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht [5].

Vergleichstherapie

Festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie

Die für die vorliegende medizinische Fragestellung definierten Teilpopulationen und vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien lauten⁹:

a) Erwachsene Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A¹⁰ unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

⁸ MBS = most bothersome symptom

⁹ Die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie [1] (Fragestellungen a und b1), sowie einer Erweiterung der Fragestellung für eine einheitliche Bewertung vergleichbarer Wirkstoffe (Fragestellung b2). Für eine detaillierte Erläuterung s. Modul 3.1.

¹⁰ Im Folgenden aus Gründen der besseren Lesbarkeit als „Botulinumtoxin A“ bezeichnet.

b) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen¹¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab (Fragestellung b1)
- Best supportive care (Fragestellung b2)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab in Teilpopulation b wird im vorliegenden Dossier anhand zweier separater Fragestellungen vorgenommen. Fragestellung b1 legt für die Bewertung die vom G-BA aktuell festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab) zugrunde. Zusätzlich wird mit Fragestellung b2 der Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) untersucht. BSC ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA für die bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen von Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460) in derselben Patientenpopulation festgelegt wurde [7, 9, 10]. Die drei genannten Wirkstoffe haben jeweils einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC zeigen können. Mit der Studie DELIVER liegt für Eptinezumab eine Studie vor, die explizit Patienten der Patientenpopulation b einschließt, d. h. Patienten, bei denen die Therapie mit 2 – 4 konventionellen Migräneprophylaktika nicht erfolgreich war, wobei der überwiegende Teil der Vortherapien den vom G-BA benannten Therapieoptionen entspricht (detaillierte Ausführungen dazu finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studie DELIVER entspricht in Fragestellung und Design weitgehend den Studien LIBERTY und FOCUS, auf denen sich der Zusatznutzen von Erenumab bzw. Fremanezumab begründet¹², und zeigt analog zu diesen einen beträchtlichen Vorteil von Eptinezumab gegenüber BSC. Dies wird im vorliegenden Modul 4A systematisch aufbereitet. Entsprechend des Grundprinzips einer einheitlichen Bewertung von Wirkstoffen im selben Anwendungsgebiet ist 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.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen für Eptinezumab Daten zum Beleg eines Zusatznutzens nur für Patientenpopulation b vor, so dass Eptinezumab von Lundbeck in der Versorgung vorwiegend in dieser Teilpopulation gesehen wird.

¹¹ Im Folgenden aus Gründen der besseren Lesbarkeit als „Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen“ bezeichnet.

¹² Eine vergleichbare Studie liegt mit CONQUER auch für Galcanezumab vor. Diese Studie liegt jedoch nicht der Nutzenbewertung von Galcanezumab zugrunde, weil die Studie zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht abgeschlossen war.

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fragestellung a: Für Patientenpopulation a liegen keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Eptinezumab vor. Dementsprechend wird aus den vom G-BA festgelegten möglichen Komparatoren keine Auswahl zum Nachweis des Zusatznutzens getroffen.

Fragestellung b1: Fremanezumab

Fragestellung b2: Best Supportive Care

Endpunkte

Für die Bewertung werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen, Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkt sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargelegt.

Studientyp

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien mit einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien von Studien umfassen die Bereiche Population, Intervention, Komparator, Endpunkte und Studiendesign (PICOS¹³). Die genauen Kriterien richten sich

¹³ Population, intervention, comparator, outcome(s) and study design

dabei nach der wissenschaftlichen Fragestellung, die in der vorliegenden Nutzenbewertung beantwortet werden soll (4.2.1). Der Fragestellung liegt die Zulassung von Eptinezumab (VYEPTI®) zugrunde. Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet:

„VYEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.“ [5]

In den folgenden Abschnitten werden die Kriterien hergeleitet, die einer systematischen Evidenzrecherche nach direkt vergleichenden Studien von Eptinezumab gegenüber seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde liegen. Diese Kriterien sind in Abschnitt 4.2.2.7 zusammengefasst. Der nachfolgende Abschnitt 4.2.2.8 illustriert abweichende Ein- und Ausschlusskriterien für die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die potenziell für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet sind.

4.2.2.1 Population

Aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet ergeben sich die Charakteristika der bewertungsrelevanten Patientenpopulation. Relevante Studien müssen dementsprechend Patienten einschließen, auf die die folgenden Kriterien zutreffen:

- Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)
- Migränediagnose (ICD-10: G43.-)
- ≥ 4 Migränetage/Monat

Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Eptinezumab zwei verschiedene Teilpopulationen (Population a und Population b) mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt (s. Modul 3.1 und Abschnitt 4.2.1).

4.2.2.1.1 Teilpopulation a

Teilpopulation a sind Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen. Die folgenden medikamentösen Therapien werden vom G-BA als konventionelle Migränetherapie betrachtet: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin und Botulinumtoxin A.

Für die Eignung einer klinischen Studie zur Beantwortung der Fragestellung a wird Teilpopulation a operationalisiert als Patienten, die entweder therapienaiv sind oder auf bis zu drei der genannten Therapien nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind [19].

4.2.2.1.2 Teilpopulation b

Teilpopulation b umfasst Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen.¹⁴ Teilpopulation b entspricht Teilpopulation c der vorherigen Bewertungen von Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460) [1]. Diese Änderung in der Aufteilung der Patientenpopulation wurde bereits für die Neubewertung von Erenumab (D-669) vorgenommen und ist in dem zugehörigen Beschluss abgebildet [4].

Für die Eignung einer klinischen Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zur Beantwortung der Fragestellung b (b1 und b2) wird die Teilpopulation b operationalisiert als Patienten, die auf mindestens zwei der konventionellen Migräneprophylaktika nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder die aufgrund von Kontraindikationen für diese nicht geeignet waren [1]. Als konventionelle Migräneprophylaktika werden im deutschen Versorgungskontext Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat und Botulinumtoxin A verstanden.¹⁵

4.2.2.2 Intervention

Die zu prüfende Intervention ist Eptinezumab. In die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen das zu bewertende Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt wird. Eptinezumab wird gemäß Fachinformation einmal alle 12 Wochen in einer Dosierung von 100 mg oder 300 mg verabreicht:

„Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird“ [5].

Sowohl Studien, in denen Eptinezumab in einer Dosis von 100 mg als auch Studien, in denen Eptinezumab in einer Dosis von 300 mg untersucht wird, können für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

4.2.2.3 Komparator/Vergleichstherapie

Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Eptinezumab zwei verschiedene Teilpopulationen (Population a und Population b, Abschnitt 4.2.2.1) mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt (s. Modul 3.1 und Abschnitt 4.2.1).

4.2.2.3.1 Teilfragestellung a)

Für diese Fragestellung (Zusatznutzen in Patientenpopulation a) wurden vom G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Botulinumtoxin A

¹⁴ Patienten kommen nicht für eine konventionelle Migränetherapie (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) in Frage, wenn sie darauf nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Die Population entspricht der Festlegung des G-BA, der Wortlaut ist aus Gründen der besseren Lesbarkeit verkürzt.

¹⁵ Die so operationalisierte Teilpopulation b wird im folgenden Dossier im Rahmen der Studienauswertungen als „AMNOG Population b“ benannt.

unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [1].

Studien, in denen Eptinezumab gegen einen dieser Wirkstoffe verglichen wird, sind gleichermaßen für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet. Es wird keine Auswahl eines Komparators vorgenommen, da keine Studiendaten für einen Beleg eines Zusatznutzens in Patientenpopulation a vorliegen.

4.2.2.3.2 Teilfragestellung b1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab in Patientenpopulation b wurden vom G-BA Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [1].

Studien, in denen Eptinezumab gegen einen dieser Wirkstoffe verglichen wird, sind gleichermaßen für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Eptinezumab im vorliegenden Dossier wird Fremanezumab als Komparator gewählt (s. Ausführungen in Abschnitt 4.3.2.1.0).

4.2.2.3.3 Teilfragestellung b2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens in Patientenpopulation b in den abgeschlossenen Bewertungsverfahren zu Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460) wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [6, 7, 9-12].

Für die Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung von Substanzen, die derselben Wirkstoffklasse angehören, müsste der Zusatznutzen von Eptinezumab für dieselbe Patientenpopulation auch gegen den gleichen Komparator gezeigt werden. Dementsprechend wird im vorliegenden Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens in Patientenpopulation b eine separate, zusätzliche Teilfragestellung b2 definiert (für eine ausführliche Erläuterung s. Ausführungen in Abschnitt 4.2.1 und Modul 3.1).

4.2.2.4 Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt entsprechend Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [20] und Verfahrensordnung des G-BA [2] anhand patientenrelevanter Endpunkte, die in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit eingeteilt werden.

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- Migränetage/Monat¹⁶
- Migräneattacken/Monat
- Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung (ergänzend)
- Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat (ergänzend)
- Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Intensität
- Kopfschmerztage/Monat
- Kopfschmerzepisoden/Monat
- Most bothersome symptom (MBS)
- Veränderung der Krankheitsschwere (PGIC)
- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)
 - Migraine specific quality of life questionnaire (MSQ v2.1)
- Sicherheit/Verträglichkeit
 - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad (ergänzend)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
 - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Patientenrelevanz und Validität der gelisteten Endpunkte sind im Detail in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

4.2.2.5 Studiendesign und Studiendauer

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Eptinezumab werden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien herangezogen, vorzugsweise Studien, in denen Eptinezumab direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 4.2.2.3) verglichen wird.

In der Indikation Migräneprophylaxe wird eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen gefordert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Wirkstoffen bewerten zu können [21, 22]. Eine entsprechende Mindeststudiendauer ist in dieser Indikation auch von G-BA und IQWiG akzeptiert [7, 9, 10]. Dieser Festlegung wird gefolgt.

4.2.2.6 Sonstige Aspekte (Publikationstyp, Sprache)

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen sowie, soweit möglich und sinnvoll, ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern berücksichtigt.

Unabhängig von der grundsätzlichen Eignung einer Studie werden Studien nur dann in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, wenn Daten in ausreichender Daten- und Berichtsqualität vorliegen. Dementsprechend werden Studien, für die Ergebnisse lediglich im Rahmen von Konferenzbeiträgen, in allgemeinen Reviews, Letters, Editorials o. ä.

¹⁶ Auch bei der Subpopulation der Patienten mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH).

veröffentlicht sind, in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Studienergebnisse, die in klinischen Studienregistern veröffentlicht worden sind, werden dahingegen nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Stellen diese Ergebnisse die einzige Datenquelle dar oder sind Ergebnisse enthalten, die in den anderen vorliegenden Quellen fehlen, so werden Ergebnispublikationen aus Studienregistern eingeschlossen. Liefern die Studienregistereinträge keine zusätzlichen Informationen zu vorliegenden Studienberichten und/oder Publikationen, werden die Daten nicht berücksichtigt.

Ein Einschränkung hinsichtlich der Sprache oder dem Datum der Publikation erfolgt nicht.

4.2.2.7 Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

| Kategorie | # | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|-----------------------------------|-------|---|---|
| Patientenpopulation | E1/A1 | Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat a) Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen. b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen | Abweichende Patientenpopulation |
| Intervention | E2/A2 | Eptinezumab, Anwendung entsprechend Zulassung/Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • 1x alle 12 Wochen • Intravenös • 100 mg oder 300 mg | Abweichender Wirkstoff oder abweichende Anwendung/Dosis |
| Komparator/ Vergleichstherapie | E3/A3 | a) Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Botulinumtoxin A b1) Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab b2) Best Supportive Care ^a | Abweichender Komparator oder nicht zulassungskonforme Anwendung des Komparators |
| Endpunkte | E4/A4 | Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit/Verträglichkeit sind erhoben (für eine detaillierte Darstellung der Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2). | Es wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. |
| Studiendesign | E5/A5 | Randomisierte kontrollierte Studie | Abweichendes Studiendesign |
| Studiendauer | E6/A6 | ≥ 12 Wochen | < 12 Wochen |
| Publikationstyp | E7/A7 | Volltextpublikation, Studienbericht, ausführlicher Ergebnisbericht im Studienregister, auf der Internetseite des G-BA verfügbare Ergebnisse (AMNOG-Dossiers) | Abweichender Publikationstyp als in E7 definiert (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Editorials, Letters) <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials):</i> |

| Kategorie | # | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|--|---|---------------------|--|
| | | | <i>Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (CT.gov und ICTRP), werden ausgeschlossen (Erläuterung in Abschnitt 4.2.3.2).</i> |
| a: Für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche über BSC als Brückenkomparator, beschränken sich die Einschlusskriterien auf direkt vergleichende Studien mit BSC (Placebo) als Komparator. | | | |

4.2.2.8 Ein- und Ausschlusskriterien (indirekter Vergleich)

Das Ergebnis der systematischen Recherchen vorwegnehmend ergibt sich für die vorliegende Evidenz zu Eptinezumab in der Migräneprophylaxe das folgende Bild:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Studie DELIVER identifiziert (Abschnitt 4.3.1.1), die direkt für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber BSC geeignet ist (Fragestellung b2).
- Direkt vergleichende Studien, die für Fragestellungen a (Patienten, die für konventionelle Migräneprophylaxe geeignet sind) oder für Fragestellung b1 (Patientenpopulation b, zweckmäßige Vergleichstherapie Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab) herangezogen werden können, konnten über die systematische Recherchen nicht identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.1).

Für Patientenpopulation b liegen mit DELIVER Daten vor, die in vergleichbaren Verfahren, den Nutzenbewertungen von Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460), jeweils zu einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC geführt haben. Diese Daten können in Patientenpopulation b für die Fragestellung b1 für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Gemeinsamer Komparator und damit Brückenkomparator für den indirekten Vergleich ist BSC (Placebo). Die Daten, die in den Nutzenbewertungsverfahren der möglichen Komparatoren auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurden, stellen eine bereits bewertete, valide und akzeptierte Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens in Patientenpopulation b dar. Von den möglichen Komparatoren wird Fremanezumab gewählt (für eine detaillierte Begründung s. Abschnitt 4.3.2.1.0). Zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools werden zusätzlich systematische Recherchen in bibliographischen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Recherche sind in der folgenden Tabelle 4-10 dargestellt.

Die Recherche wird auf Daten beschränkt, die seit 2018 veröffentlicht wurden. Die systematischen Recherchen zur Bewertung von Fremanezumab datieren auf den 19.03.2019. Im Dossier zu Fremanezumab sind die zu diesem Zeitpunkt vollständigen Daten vorgelegt worden. Der für Fremanezumab resultierende Studienpool wurde als Teil der frühen Nutzenbewertung vom IQWiG auf Vollständigkeit überprüft [23]. Die im Rahmen der Nutzenbewertung von Eptinezumab neu durchgeführten Recherchen dienen dazu, relevante Daten zu identifizieren,

die ggf. nach diesem Zeitpunkt veröffentlicht wurden und damit in der entsprechenden Bewertung noch nicht berücksichtigt werden konnten (s. auch Abschnitt 4.2.3.2).

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien (Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab zur Durchführung eines indirekten Vergleichs)

| Kategorie | # | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium |
|---------------------|-------|--|--|
| Patientenpopulation | E1/A1 | Erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migränetherapie in Frage kommen (Vortherapie mit ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe: Metoprolol/Propranolol, Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin) | Abweichende Patientenpopulation |
| Intervention | E2/A2 | Fremanezumab (Anwendung gemäß Fachinformation) | Abweichende Intervention |
| (Brücken)komparator | E3/A3 | Best Supportive Care | Abweichender Komparator |
| Endpunkte | E4/A4 | Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Sicherheit/Verträglichkeit sind erhoben (für eine detaillierte Darstellung der Endpunkte s. Abschnitt 4.2.5.2). | Es wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. |
| Studiendesign | E5/A5 | Randomisierte kontrollierte Studie | Abweichendes Studiendesign |
| Studiendauer | E6/A6 | ≥ 12 Wochen | < 12 Wochen |
| Publikationstyp | E7/A7 | Volltextpublikation, Studienbericht, ausführlicher Ergebnisbericht im Studienregister, auf den Internetseiten des G-BA verfügbare Ergebnisse | Abweichender Publikationstyp als in E7 definiert (z. B. Konferenzbeiträge, Reviews, Editorials, Letters) Keine Publikation einzelner Studien, sondern systematische Reviews und Netzwerk-Metaanalysen. <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (CT.gov und ICTRP), werden ausgeschlossen (Erläuterung in Abschnitt 4.2.3.2).</i> |

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Bibliographische Literaturrecherchen werden getrennt für das zu bewertende Arzneimittel Eptinezumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilfragestellung b1 Fremanezumab (adjustierter indirekter Vergleich) durchgeführt.

Für die Suche nach relevanten Studien für die Bewertung von Eptinezumab wird keine Einschränkung hinsichtlich des Publikationsdatums vorgenommen.

Für die Suche nach Fremanezumab-Studien, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können, findet eine Beschränkung auf Studien statt, die seit dem Jahr 2018 veröffentlicht worden sind (s. Abschnitt 4.2.2.8). Dies wird im Folgenden erneut begründet: Fremanezumab wurde bereits 2019 vom G-BA im gleichen Anwendungsgebiet wie Eptinezumab bewertet. Für Patientenpopulation b, d. h. für Patienten, die nicht für eine konventionelle Migränetherapie in Frage kommen, wurde vom G-BA für Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für diese Patientengruppe festgestellt. Dieser Zusatznutzen wurde vom G-BA nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin ermittelt, d. h. der Identifizierung des relevanten Studienpools lag eine durch das IQWiG geprüfte Evidenzrecherche zugrunde. Eptinezumab wird im gleichen Anwendungsgebiet für dieselbe Patientenpopulation bewertet. Für den indirekten Vergleich der DELIVER-Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab werden dementsprechend in erster Linie die Daten herangezogen, auf denen der belegte Zusatznutzen beruht. Die bibliographische Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Fremanezumab wurde von Teva am 19.03.2019 durchgeführt. Um zu prüfen, ob seit den vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung neue relevante Evidenz publiziert wurde, wird zusätzlich eine systematische Evidenzrecherche für Studien durchgeführt, die seit dem Jahr 2018 veröffentlicht wurden.

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“), EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Datenbank wird eine passende Suchstrategie entwickelt, die in Anhang 4-A dokumentiert ist. Da die Nutzenbewertung von Eptinezumab ausschließlich auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) durchgeführt wird, werden, soweit sinnvoll, entsprechende validierte Suchfilter verwendet. Eine optionale zusätzliche Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) wird nicht durchgeführt.

Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (CT.gov und ICTRP), werden ausgeschlossen. Die betroffenen Einträge werden dahingehend untersucht, ob sie in den Recherchen in den genannten Studienregistern als Treffer erhalten und entsprechend

auf Relevanz bewertet wurden. Treffer, auf die das nicht zutrifft, werden trotz dieser Sonderregel extra bewertet, so dass sichergestellt werden kann, dass es durch diese Regel nicht ohne inhaltliche Überprüfung zu einem Ausschluss relevanter Studien kommt.

Von den oben beschriebenen Vorgaben wird nicht abgewichen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche wird entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) mit entsprechend angepassten Suchstrategien durchgeführt und dokumentiert.

Nach Einträgen und Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliographische Recherche oder die Studienregistersuche als relevante Studien identifiziert wurden, wird zusätzlich über das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie das Arzneimittel-Informationssystem AMIce gesucht, das am 31.08.2020 das Arzneimittel-Informationssystem AMIS abgelöst hat.

Von den oben beschriebenen Vorgaben wird nicht abgewichen. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹⁷. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

¹⁷ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Eine Suche auf der Internetseite des G-BA wird sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe und der Zeitpunkt der jeweiligen Recherche sind in den zugehörigen Abschnitten 4.3.1.1.4 und 4.3.2.1.1.4 dokumentiert.

Die Suche wird beschränkt auf Einträge zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Nach der Fremanezumab-Studie FOCUS, die die Grundlage für den Zusatznutzen von Fremanezumab in Patientenpopulation b darstellt, wird auf der Internetseite des G-BA auf jeden Fall gesucht, unabhängig davon, ob diese Studie bereits über die weiteren Rechenschritte identifiziert werden konnte oder nicht.

Von den oben beschriebenen Vorgaben wird nicht abgewichen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte erfolgt unabhängig voneinander von zwei Personen. Dabei werden im ersten Schritt Treffer auf Basis der Titel und Abstract aussortiert, die den Einschlusskriterien für relevante Studien, die in Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, nicht entsprechen. Im Anschluss werden die verbleibenden Treffer im Volltext gescreent und auf ihre Eignung zur Beantwortung der jeweiligen wissenschaftlichen Fragestellung hin untersucht.

Kommen die beiden Personen zu unterschiedlichen Ergebnissen, werden die Diskrepanzen über Diskussion geklärt. Lässt sich eine unterschiedliche Einschätzung durch Diskussion nicht lösen, wird für die finale Entscheidungsfindung eine dritte Person hinzugezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden unter Verwendung des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) systematisch aufbereitet und in Abschnitt 4.3.1.2 diskutiert. Dies ermöglicht eine Bewertung des Verzerrungspotenzials jeder Studie. Die Bewertung erfolgt in zwei Teilschritten:

1. Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Kriterien s. grauer Kasten)
2. Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (Kriterien s. grauer Kasten)

Dabei wird für Studien, die insgesamt als hoch verzerrt eingestuft werden, in der Regel für die erhobenen Endpunkte das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Von der oben beschriebenen Methodik wird nicht abgewichen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹⁸. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹⁹ bzw. STROBE-

¹⁸ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

¹⁹ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements²⁰ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Die Anforderungen an die Darstellung der Studien entsprechend der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements werden erfüllt. Dafür wird in Anhang 4-E für jede eingeschlossene Studien ein entsprechender Bewertungsbogen ausgefüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

²⁰ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Zielpopulation, d. h. die Population, die entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes mit Eptinezumab behandelt werden kann, wurde vom G-BA in zwei Teilpopulationen aufgeteilt:

- a) Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen
- b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Die für die Nutzenbewertung relevanten randomisierten kontrollierten Studien, die über die systematische Evidenzrecherche identifiziert wurden (Abschnitt 4.3.1.1 und Abschnitt 4.3.2.1.1), sind geeignet, einen Zusatznutzen für Patientenpopulation b) zu zeigen. Sowohl dem direkten Vergleich (Vergleich mit BSC, Fragestellung b2) als auch dem indirekten Vergleich (Vergleich mit Fremanezumab, Fragestellung b1) liegt auf der Seite von Eptinezumab die randomisierte kontrollierte Studie DELIVER zugrunde, für den indirekten Vergleich wird zusätzlich die Fremanezumab-Studie FOCUS herangezogen. Die Beschreibung der eingeschlossenen Studien beinhaltet unter anderem eine Darstellung der wesentlichen Patientencharakteristika. Die Darstellung umfasst dabei sowohl demographische als auch medizinische Faktoren.

Die Darstellung der Studie DELIVER umfasst u. a. die folgenden Faktoren:

- Demographische Faktoren
 - Geschlecht
 - Alter
 - Altersgruppe
 - Abstammung
 - Größe
 - Gewicht
 - BMI
- Klinische Faktoren
 - Alter/Altersgruppe bei Diagnose
 - Dauer der Erkrankung
 - Migränetage pro Monat
 - Migränesubtyp (episodisch/chronisch)
 - Anzahl und Art der Vortherapien (Prophylaxe)
 - Migräne mit Aura (ja/nein)
 - MOH²¹-Diagnose
 - Tage mit Akutmedikation

²¹ MOH = medication overuse headache (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [20]. Entsprechend dieser Definition werden patientenrelevante Endpunkte in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit eingeteilt. Die patientenrelevanten Endpunkte, die zur Nutzenbewertung von Eptinezumab herangezogen werden, sind in der folgenden Tabelle 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-11: Patientenrelevante Endpunkte, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden

| Endpunkt | Operationalisierung/Auswertung |
|--|--|
| Mortalität | |
| Gesamt mortalität | <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und relative Häufigkeit von Todesfällen pro Behandlungsgruppe |
| Morbidität | |
| Migränetag/Monat | <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der monatlichen Migränetage (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um 100% |
| Migräneattacken/Monat | <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der monatlichen Migräneattacken (Veränderung gegenüber dem Baselinewert)^a |
| Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität | <ul style="list-style-type: none"> Migräneattacken mit schwerer Intensität (Veränderung gegenüber dem Baselinewert)^a |
| Patienten mit Migräne am Tag 1 nach erster Dosierung | <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und relative Häufigkeit von Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung |
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat | <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Tage mit Verwendung von akuter Migränemedikation |
| Kopfschmerztage/Monat | <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Kopfschmerztage (Veränderung gegenüber dem Baseline Wert^a) Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 75\%$ Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um 100% |
| Kopfschmerzepisoden/Monat | <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der monatlichen Kopfschmerzepisoden (Veränderungen gegenüber dem Baselinewert^a) |
| Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität | <ul style="list-style-type: none"> Kopfschmerzepisoden mit schwerer Intensität (Veränderung gegenüber dem Baselinewert^a) |

| Endpunkt | Operationalisierung/Auswertung |
|---|---|
| Most bothersome symptom (MBS) | <ul style="list-style-type: none"> MBS-Score zum Erhebungszeitpunkt und Gruppendifferenz^a |
| Krankheitsschwere (PGIC) | <ul style="list-style-type: none"> PGIC-Score zum Erhebungszeitpunkt und Gruppendifferenz^a |
| Gesundheitszustand EQ-5D VAS | <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des EQ-5D VAS-Scores gegenüber dem Baselinewert^a Responderanalyse: Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) | <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des HIT-6-Scores gegenüber dem Baselinewert^a Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte |
| Migraine specific quality of life questionnaire (MSQ v2.1) | <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der MSQ-Scores pro Domäne gegenüber dem Baselinewert^a Responderanalyse für jede Domäne: Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte <p>Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einschränkung der Rollenfunktion Verhinderung der Rollenfunktion Emotionale Funktion |
| Sicherheit/Verträglichkeit | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | <ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten Einzelne Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC = <i>system organ class</i>) und bevorzugtem Begriff (PT = <i>preferred term</i>) in Abhängigkeit der Häufigkeit |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI = <i>adverse events of special interest</i>) | <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse entsprechend statistischem Analyseplan (Auflistung s. Abschnitt 4.2.5.2.2.4) Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS): Deskriptive Darstellung des Monitorings der Studienteilnehmer auf suizidale Gedanken/suizidales Verhalten |
| <p>^aFür kontinuierliche Endpunkte wird im Fall von signifikanten Unterschieden zusätzlich zur geplanten Auswertung zusätzlich auch eine standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) berechnet.</p> <p>Die Tabelle stellt die patientenrelevanten Endpunkte dar, die in der bewertungsrelevanten Studie DELIVER erhoben wurden. Alle Endpunkte, die im G-BA-Beschluss zu Fremanezumab – der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung b1 – dargestellt sind, sind von den dargestellten Endpunkten vollumfassend abgedeckt. Für die Studie DELIVER liegen darüber weitere Ergebnisse zu Endpunkten wie MBS und PGIC vor, die in der Fremanezumab-Studie FOCUS nicht erhoben wurde. Die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.1 (indirekter Vergleich) beschränkt sich auf Endpunkte, die in beiden Studien erhoben wurden.</p> | |

Zusätzlich zu den hier aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten wurden in der Studie DELIVER²² der Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI), Health Care Resource Utilization (HCRU) und Laborparameter erfasst, die im vorliegenden Dossier nicht dargestellt sind. Der WPAI ist in erster Linie ein gesundheitsökonomisches Messinstrument, beinhaltet mit krankheitsbedingten Einschränkungen der täglichen Aktivitäten jedoch auch patientenrelevante Aspekte. Relevant ist nach Einschätzung des G-BA die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz, was jedoch mit der Erhebung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) bereits abgedeckt ist [6]. In der Nutzenbewertung von Fremanezumab ist der G-BA im Rahmen einer Neubewertung des Messinstruments dementsprechend zu dem Schluss gelangt, dass der WPAI für die frühe Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant ist, sofern das Messinstrument HIT-6 ebenfalls in der Studie verwendet wird [6].

Ein weiterer patientenrelevanter Parameter ist die Reduktion des Gebrauches an akuter Migränemedikation [21, 22]. Bei Patienten, die häufige Migräneattacken erleiden, kann eine Reduktion der Akutmedikation das Risiko für MOH sowie das Risiko für eine Progression von episodischer zu chronischer Migräne reduzieren [21]. Trotz der offenkundigen Relevanz des Endpunkts wird der Gebrauch an Akutmedikation nicht als wesentlicher Endpunkt in die Bewertung eingeschlossen, sondern ergänzend dargestellt, weil die Behandlung mit Akutmedikation in der Definition eines Migränetages mit abgedeckt ist. Dies entspricht dem Vorgehen von IQWiG und G-BA im Bewertungsverfahren zu Erenumab (D-407) [9, 11, 24].

Mit Ausnahme des MBS-Scores („most bothersome symptom“) und der Auswertung der Patienten mit Migräne am Tag nach der ersten Dosierung sind alle in Tabelle 4-11 aufgeführten Endpunkten in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln bereits etabliert und Validität und Patientenrelevanz sind anerkannt. Der Vollständigkeit halber sind in den folgenden Abschnitten 4.2.5.2.2.1 bis 4.2.5.2.2.4 Informationen zur Patientenrelevanz und Validität aller eingeschlossenen Endpunkte eingefügt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [20].

Tabelle 4-12: In die Bewertung eingeschlossene Mortalitätsendpunkte

| Mortalität |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität (Anzahl und Häufigkeit von Todesfällen pro Behandlungsgruppe) |

²² RCT zum Vergleich von Eptinezumab vs. BSC, DELIVER untersucht Patienten, die auf 2 – 4 vorherige Migräneprophylaxen versagt haben (Patientenpopulation b).

Gesamtmortalität

Eine Verlängerung oder Verkürzung des Überlebens, dargestellt im Endpunkt Gesamtmortalität, ist für die Bewertung des Zusatznutzens von neuen Arzneimitteln grundsätzlich relevant. Eine erniedrigte (oder erhöhte) Mortalität wird weder für die Patienten, die mit Eptinezumab behandelt werden, noch für die Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, erwartet. Dementsprechend ist Mortalität in Studien im Anwendungsgebiet in der Regel nicht als ein eigener Endpunkt prädefiniert, sondern wird im Rahmen der Sicherheitsauswertungen als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) mit Todesfolge erfasst.

4.2.5.2.2 Morbidität

Der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [20].

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist direkt mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet verknüpft und stellt für die Patienten mit Migräne in erster Linie eine Reduktion ihrer Migränesymptomatik dar. Dies umfasst die Häufigkeit und die Länge der Attacken, die Anzahl an Tagen, an denen die Patienten durch ihre Migräne belastet sind, die Schwere der Kopfschmerzen und das Ausmaß an Begleitsymptomen. Gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen von DMKG und DGN sowie der EMA ist für die Wirksamkeitsbeurteilung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Migräneattacken die Reduktion der monatlichen Migräne- oder Kopfschmerztage der wesentliche Wirksamkeitsparameter, der u. a. als Response, d. h. als Reduktion um 50 % oder mehr operationalisiert werden kann [22, 25]. Dieser Endpunkt wurde auch vom G-BA in den Nutzenbewertungen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab als ein wesentlicher Wirksamkeitsendpunkt herangezogen [6, 7, 9-12] und ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab gleichermaßen ein relevanter Endpunkt.

Zusätzlich zur spezifischen Migränesymptomatik ist die Einschätzung ihrer Krankheitsschwere/ihrer Gesundheitszustandes durch die Patienten ein relevanter Aspekt, der in der vorliegenden Nutzenbewertung über die Endpunkte „Patient Global Impression of Change (PGIC)“ sowie die VAS (Visual Analogue Scale) des EQ-5D erfasst wird.

Tabelle 4-13: In die Bewertung eingeschlossene Morbiditätspunkte

| Morbiditätspunkte |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Migränetage/Monat • Migräneattacken/Monat • Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität • Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung • Kopfschmerztage/Monat • Kopfschmerzepisoden/Monat • Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität • Most Bothersome Symptom (MBS) • Krankheitsschwere (PGIC) • Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) |

Migränetage/Monat

Ein Migränetag ist in der Studie DELIVER definiert als ein Tag mit Kopfschmerzen, die die Definition „Migräne“ gemäß IHS-Leitlinien erfüllen [26, 27], d. h. ein Tag mit Kopfschmerzen, die für mindestens 4 Stunden anhalten, ICHD-3-Kriterien C und D für Migräne ohne Aura (Tabelle 4-14) erfüllen und B und C für Migräne mit Aura (Tabelle 4-15), oder ein Tag mit Kopfschmerzen von mindestens 30 Minuten Dauer, die mit einem Triptan, Ergotamin oder einer anderen migränespezifischen Akutmedikation erfolgreich behandelt werden konnten. Die Angaben werden von den Patienten täglich in ihrem elektronischen Patiententagebuch erfasst (Abschnitt 4.3.1.2.1.6).

Tabelle 4-14: Kriterien C und D für Migräne ohne Aura nach ICHD-3 [27]

| Kriterium | Beschreibung |
|-----------|---|
| C | Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf: <ol style="list-style-type: none"> 1. einseitige Lokalisation 2. pulsierender Charakter 3. mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung |
| D | Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: <ol style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie |

Tabelle 4-15: Kriterien B und C für Migräne mit Aura nach ICHD-3 [27]

| Kriterium | Beschreibung |
|-----------|--|
| B | Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen <ol style="list-style-type: none"> 1. visuell 2. sensorisch 3. Sprechen und/oder Sprache 4. motorisch 5. Hirnstamm 6. retinal |
| C | Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt: <ol style="list-style-type: none"> 1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg 2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf 3. jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an 4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig 5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv 6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten |

Der primäre Endpunkt sowohl der Studie DELIVER [28] als auch der pivotalen Zulassungsstudien von Eptinezumab (PROMISE-1 [29] und PROMISE-2 [30]) ist die mittlere Änderung der monatlichen Migränetage über die Zeit. Für eine valide Bewertung der Wirksamkeit ist dabei eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen erforderlich [22]. Es handelt sich um einen klinischen Endpunkt, der das therapeutische Ziel der Behandlung, nämlich die Reduktion der auftretenden Migräneattacken/-tage, direkt abbildet. Es handelt sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, der auch im vorliegenden Dossier in die Bewertung eingeschlossen wird.

Die im Verhältnis zum Ausgangswert beobachtete prozentuale Veränderung ein weiterer wichtiger Endpunkt. In den vergangenen Nutzenbewertungen hat der G-BA anstelle der mittleren Änderung nur die entsprechenden Responderanalysen herangezogen [6, 7, 9-12]:

- Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %
- Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 % (ergänzend)
- Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um 100 % (ergänzend)

Die Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 % ist ein etablierter klinischer Endpunkt um den Therapieerfolg eines Migränewirkstoffs zu bewerten [21, 25]. Andere Responseschwellen (30 %, 75 % und 100 %) sind nicht generell empfohlen [21]. Eine Reduktion der Migränetage um ≥ 75 % und 100 % werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Migräneattacken/Monat

Eine Migräneattacke ist definiert als eine kontinuierlich berichtete Migräne mit einer maximalen Dauer von 72 Stunden [31]. Eine Migräneattacke kann somit mehrere Migränetage umfassen (maximal 4 Migränetage). Die Reduktion an Migräneattacken ist nach der Reduktion an Migränetagen ein sekundärer Endpunkt mit sehr hoher Priorität [21]. Die Frequenz der monatlichen Migräneattacken ist jedoch ein patientenrelevanter Endpunkt, der sich in seiner Aussage mit den Migränetagen/Monat überschneidet und aus diesem Grund in der vorliegenden Bewertung ergänzend herangezogen wird. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA bei der Bewertung von Erenumab und Galcanezumab [9-12].

Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung

Der Anteil an Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung wird über die Angaben im elektronische Patiententagebuch der Patienten ermittelt (Abschnitt 4.3.1.2.1.6).

Ein schneller Wirkeintritt und damit eine schnelle Linderung der Symptome ist für Migränepatienten ein wichtiger Parameter für den medizinischen Nutzen einer Therapie [32]. Eptinezumab wurde als intravenöse Formulierung entwickelt, um diesen therapeutischen Bedarf zu decken. Historisch war eine Reduktion der monatlichen Migränetage ein ausreichender Wirksamkeitsendpunkt, da der Wirksamkeitseintritt konventioneller Migräneprophylaktika erst nach einem Monat oder sogar später zu verzeichnen ist [33, 34]. Im Gegensatz dazu ist für Eptinezumab, welches intravenös verabreicht wird, ein schneller Wirksamkeitseintritt plausibel. Dieser Effekt wurde in den pivotalen Studien PROMISE-1 und PROMISE-2 sowie in der Studie RELIEF bestätigt [29, 30, 32, 35]. Um die Geschwindigkeit des Eintretens der Wirksamkeit zu untersuchen, wurde auch in der Studie DELIVER der Endpunkt „Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung“ erfasst. Die Geschwindigkeit des Wirksamkeitseintritts wird auch von Experten als Endpunkt in klinischen Studien zur Migräneprophylaxe empfohlen [21, 22, 36] und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend herangezogen.

Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat

Der prophylaktische Effekt spiegelt sich ebenfalls in einer Reduktion akuter Medikation wider, so dass dies in Studien wie z. B. in DELIVER als Endpunkt erhoben und im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt wird.

Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Schmerzintensität

Die vom Patienten wahrgenommene Schwere der Migräneattacke oder Kopfschmerzepisode ist bildet direkt ab wie der Patient die Symptomatik einstuft und ist damit von direkter Patientenrelevanz [21]. Auch die EMA stuft die Intensität der Migräne als patientenrelevanten Endpunkt ein [22].

Migräneattacken bzw. Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität sind definiert als Migräneattacken und Kopfschmerzepisoden, für die der Schweregrad als „schwer“

dokumentiert ist. Die entsprechende Information wird dem elektronischen Patiententagebuch entnommen (Abschnitt 4.3.1.2.1.6).

Kopfschmerztage/Monat und Kopfschmerzepisoden/Monat

Kopfschmerzen stellen das wesentliche Symptom der Migräne dar, können jedoch auch unabhängig der Migränekopfschmerzen auftreten. Es handelt sich um unmittelbar patientenrelevante Ereignisse. Eine Kopfschmerzepisode ist definiert als eine kontinuierlich berichtete Kopfschmerzepisode mit einer maximalen Dauer von 72 Stunden [31]. Eine Kopfschmerzepisode kann somit mehrere Kopfschmerztage umfassen (maximal 4 Kopfschmerztage).

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Eptinezumab werden Kopfschmerzen als ergänzende Endpunkte herangezogen, und zwar als Kopfschmerztage/Monat und Kopfschmerzepisoden/Monat. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertungen von Galcanezumab und Fremanezumab [6, 7, 10, 12].

Most bothersome Symptom (MBS)

Als MBS („most bothersome symptom“) wird das Migränebegleitsymptom definiert, welches der individuelle Patient als stärkste Belastung empfindet. Aus der direkten Bewertung der Belastung der Patienten durch die Patienten ergibt sich eine unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunkts. Eine Bewertung der für den individuellen Patienten am stärksten belastenden Begleitsymptomatik ist zudem ein wichtiger Endpunkt [21], um die Erkrankung in seiner Komplexität erfassen zu können. In Studien zur Bewertung akuter Migränemedikation ist MBS bereits ein gängiger Endpunkt [37], der auch von der FDA als koprimärer Endpunkt empfohlen wird [38].

Während der Screening-Visite befragt der Prüfarzt den Patienten über das Symptom, das den Patienten während der Migräne am meisten belastet. Die Patienten bewerten die Veränderung dieses Symptoms zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt auf einer 7-Punkte-Skala, die Werte von 1 („sehr viel besser“) bis 7 („sehr viel schlechter“) annehmen kann.

Der MBS deckt in der Studie DELIVER folgende Bereiche ab: Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit, Geräuschempfindlichkeit, Bewusstseinsstrübung, Fatigue, Schmerzen bei Aktivität, Stimmungsschwankungen und andere [39].

Migräne ist eine komplexe Erkrankung. Daher ist die Wirksamkeit einer Migränetherapie mit Bewertung der Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik allein nicht vollständig bewertbar. Neben dem Hauptsymptom Kopfschmerzen können eine Reihe weiterer Symptome auftreten, die die Patienten stark belasten und für die Erkrankung charakteristisch sind (s. Beschreibung der Erkrankung in Modul 3.2). Die beobachteten Symptome variieren von Patient zu Patient und teilweise auch von Attacke zu Attacke, weswegen das als am stärksten belastend empfundene Symptom pro Patient zum Baseline-Zeitpunkt identifiziert wird.

Veränderung der Krankheitsschwere (Patient Global Impression of Change, PGIC)

Mit dem Patient Global Impression of Change (PGIC) berichten die Patienten über die Veränderung der wahrgenommenen Schwere ihrer Erkrankung seit Start der Studie (in Relation zu Aktivitätseinschränkungen, Symptomen, Emotionen und Lebensqualität im Allgemeinen). Die Patienten bewerten ihre Krankheitsschwere zum Erhebungszeitpunkt auf einer 7-Punkte-Skala, die Werte von 1 („sehr viel besser“) bis 7 („sehr viel schlechter“) annehmen kann.

Aus der direkten Bewertung der Krankheitsschwere durch die Patienten ergibt sich eine unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunktes. Die Einschätzung der Krankheitsschwere durch den Patienten ist bereits in früheren Nutzenbewertungen vom G-BA als patientenrelevant anerkannt und in die Nutzenbewertungen mit einbezogen worden [40-42].

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in der Studie DELIVER präspezifiziert mit der VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D-5L-Messinstruments erfasst. Es handelt sich um eine Bewertung des Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst und ist damit von unmittelbarer Patientenrelevanz. Die VAS umfasst einen Wertebereich von 0 Punkten (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis zu 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).

Die VAS des EQ-5D wird vom G-BA generell zur Bewertung des Gesundheitszustandes anerkannt [6, 7, 9, 11, 43-48]. In früheren Nutzenbewertungen wurde für die Bewertung der klinischen Relevanz eines signifikanten Gruppenunterschiedes in Bezug auf den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit EQ-5D VAS sowohl Hedges' g als auch Responderanalysen herangezogen. Responseschwellen von 7 und 10 Punkten, die in der Vergangenheit als Schwellenwerte akzeptiert waren [49, 50], werden vom IQWiG inzwischen jedoch nicht mehr für die Nutzenbewertung verwendet. Stattdessen hat sich nach der Veröffentlichung der Version 6.0 des IQWiG-Methodenpapiers eine Responseschwelle von 15 Punkten etabliert, die auch in das Methodenpapier 6.1 sowie vom G-BA übernommen wurde und in aktuellen Nutzenbewertungsverfahren dargestellt ist [8, 43, 44]. Vor diesem Hintergrund wird von Lundbeck in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Responseschwelle von 15 Punkten für eine post-hoc Auswertung der VAS des EQ-5D verwendet.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [20].

In der Studie DELIVER wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den krankheitsspezifischen Fragebögen „Headache Impact Test (HIT-6)“ und „Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ v2.1)“ erhoben.

Tabelle 4-16: In die Bewertung eingeschlossene Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

| Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Headache Impact Test, HIT-6) • Migraine specific quality of life questionnaire (MSQ v2.1) |

Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Der HIT-6 ist ein standardisiertes und validiertes Instrument [13-16, 51, 52], das auch in der Praxis angewendet wird, um die vom Patienten wahrgenommene Belastung durch den Kopfschmerz und die Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten zu erfassen [17, 18, 53].

Der HIT-6 besteht aus 6 Fragen und 5 Antwortkategorien (von „nie“ bis „immer“). Diese Fragen decken jeweils eine Domäne ab, die die Belastung der Patienten durch ihre Kopfschmerzen widerspiegeln und umfassen die Aspekte: Kopfschmerzschwere, Aktivitäten des täglichen Lebens, Hinlegen, Fatigue, Reizbarkeit und Konzentration [15, 51, 54]. Jeder Antwortmöglichkeit ist ein Punktwert zugeordnet: nie = 6 Punkte, selten = 8 Punkte, manchmal = 10 Punkte, sehr oft = 11 Punkte und immer = 13 Punkte. Aus den verschiedenen Antwortmöglichkeiten ergibt sich somit ein Wertebereich von 36 bis 78 Punkten.

Der HIT-6 ist ein Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [21], da z. B. mit der Reizbarkeit und den Aktivitäten des täglichen Lebens Aspekte eingeschlossen sind, die direkt die Lebensqualität der Patienten abbilden. Der HIT-6 wird von Experten als Instrument zur Erfassung der Lebensqualität empfohlen [21, 36] und auch in klinischen Studien zu diesem Zweck herangezogen [55]. Dementsprechend wurde der Endpunkt vom G-BA bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Erenumab und Fremanezumab zur Bewertung des Zusatznutzens dieser Wirkstoffe herangezogen und dem Bereich gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet [6, 7, 9, 11].

Höhere Werte stehen für eine größere Belastung und Einschränkung durch die Kopfschmerzen. Das Ausmaß dieser Belastung, das sich aus dem Gesamtscore ableitet, lässt sich wie folgt charakterisieren [14]:

- Schwere Beeinträchtigung (≥ 60 Punkte)
- Wesentliche Beeinträchtigung (56 – 59 Punkte)
- Etwas Beeinträchtigung (50 – 55 Punkte)
- Wenig oder keine Beeinträchtigung (≤ 49 Punkte)

Eine Veränderung (Abnahme) von 2,5 Punkten bis 8 Punkten wurden in der Literatur als minimale klinisch relevante Veränderungen (MID) beschrieben [15, 51]. Eine Reduzierung des HIT-6-Wertes um mindestens 5 Punkte ist darüber hinaus ein klinischer Endpunkt, der von der aktuellen deutschen Leitlinie als Wirksamkeitsparameter empfohlen wird [25]. In der

Nutzenbewertung von Erenumab wurde eine Verbesserung um 5 Punkte vom G-BA bereits als Responseschwelle als relevant herangezogen [9]. Eine entsprechende Response-Schwelle von 5 Punkten wurde auf Basis dieser Datenlage im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie DELIVER vorab definiert. Im aktuellen IQWiG-Methodenpapier v6.0 wird für vorab definierte Responsekriterien gefordert, dass diese mindestens 15 % der Skalenspannweite ausmachen [8]. Bei einer Skalenspannweite von 42 Punkten entsprechen 5 Punkte jedoch lediglich 11,9 %. Dementsprechend wird zusätzlich zu der prädefinierten Analyse post hoc eine Sensitivitätsanalyse mit 6,3 Punkten als Responseschwelle durchgeführt.

Migraine specific quality of life questionnaire (MSQ v2.1)

Der MSQ v2.1 (im weiteren Text „MSQ“) ist ein patientenberichteter Fragebogen, der zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Migräne entwickelt wurde. Es handelt sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das auch in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren schon vom G-BA zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Migränepatienten herangezogen wurde [6, 7, 10, 12].

Der MSQ besteht aus 14 Items, die drei verschiedenen Domänen zugeordnet werden:

- Einschränkung der Rollenfunktion (7 Items)
- Verhinderung der Rollenfunktion (4 Items)
- Emotionale Funktion (3 Items)

Jedes Item wird auf einer 6-Punkte-Skala bewertet und rangiert von 1 Punkt (zu keiner Zeit) zu 6 Punkten (die ganze Zeit).

Tabelle 4-17: Domänen des MSQ

| Domäne | Item # | Inhalt (Kurzform) |
|----------------------------------|--------|--|
| Einschränkung der Rollenfunktion | 1 | Einschränkung der Interaktion mit Freunden, Familie und anderen. |
| | 2 | Einschränkung von Freizeitaktivitäten wie lesen oder Sport treiben. |
| | 3 | Schwierigkeiten täglicher Aktivitäten und Arbeit nachzugehen. |
| | 4 | Verhinderung so viel bei der Arbeit oder zu Hause erledigt zu bekommen wie gewöhnlich. |
| | 5 | Einschränkte Fähigkeit, sich auch tägliche Aktivitäten oder Arbeit zu konzentrieren. |
| | 6 | Zu starke Müdigkeit, um täglichen Aktivitäten oder Arbeit nachzukommen. |
| | 7 | Eingeschränkte Anzahl an Tagen, an dem Sie sich voll Energie fühlten. |
| Verhinderung der Rollenfunktion | 8 | Krankmeldung oder Absage von täglichen Aktivitäten |
| | 9 | Bedarf an Hilfe bei Routineaktivitäten. |

| Domäne | Item # | Inhalt (Kurzform) |
|---------------------|--------|--|
| | 10 | Abbruch von Arbeit oder täglichen Aktivitäten |
| | 11 | Unfähigkeit an sozialen Aktivitäten teilzunehmen |
| Emotionale Funktion | 12 | Frustration oder das Gefühl, genug zu haben |
| | 13 | Gefühl, eine Belastung für andere zu sein |
| | 14 | Angst, andere im Stich zu lassen |

In der finalen Punktwertung resultiert ein höherer Punktwert je weniger die Patienten die abgefragte Einschränkung ihrer Lebensqualität verspüren, so dass eine höhere Punktzahl einer höheren Lebensqualität entspricht.

Tabelle 4-18: MSQ; Bewertung der Items

| Antwortkategorien | Vorkodierter Punktwert | Finaler Punktwert |
|------------------------------|------------------------|-------------------|
| Zu keiner Zeit | 1 | 6 |
| Einen kleinen Teil der Zeit | 2 | 5 |
| Manchmal | 3 | 4 |
| Einen größeren Teil der Zeit | 4 | 3 |
| Meistens | 5 | 2 |
| Immer | 6 | 1 |

Die erhaltenen Punkte werden für den finalen Punktwert auf eine 100-Punkte-Skala transformiert (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: MSQ; Berechnung des finalen Punktwerts

| Domäne | Spanne der möglichen Punktwerte | Ableitung des finalen Wertes |
|----------------------------------|---------------------------------|--|
| Einschränkung der Rollenfunktion | 7 – 42 | $(\text{Summe der Punkte} - 7) * 100 / 35$ |
| Verhinderung der Rollenfunktion | 4 – 24 | $(\text{Summe der Punkte} - 4) * 100 / 20$ |
| Emotionale Funktion | 3 – 18 | $(\text{Summe der Punkte} - 3) * 100 / 15$ |

Der MSQ v2.1 wurde bereits in den Nutzenbewertungsverfahren von Galcanezumab und Fremanezumab vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [6, 7, 10, 12]. Die klinische Relevanz der beobachteten signifikanten Effekte wurden auf Basis von Hedges' g beurteilt, vorgelegte Responderanalysen wurden für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen. Im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan von DELIVER sind keine Responderanalysen prädefiniert. Zusätzlich zur Berechnung von Hedges' g werden für die vorliegende Nutzenbewertung von Eptinezumab Responderanalysen mit einer Verbesserung des Wertes um mindestens 15 Punkte vorgelegt, was der von IQWiG und G-BA aktuell bevorzugten Schwelle von 15 % der Skalenspannweite entspricht [8].

4.2.5.2.2.4 Sicherheit/Verträglichkeit

Der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [20].

Tabelle 4-20: In die Bewertung eingeschlossene Endpunkte aus dem Bereich Sicherheit/Verträglichkeit

| Sicherheit/Verträglichkeit |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtraten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad (ergänzend) ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ▪ Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Einzelne Ereignisse (UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) nach SOC und PT, wenn die prädefinierten Kriterien zur Häufigkeit des Auftretens erfüllt wurden (s. u.) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> - Entsprechend Definition im Statistischen Analyseplan (SAP) - Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) |

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE), die im vorliegenden Dossier dargestellt werden, entsprechen den generell in klinischen Studien erhobenen und in der frühen Nutzenbewertung eingeschlossenen Kategorien:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unabhängig vom Schweregrad (ergänzend)
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten.

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unabhängig vom Schweregrad umfasst sowohl patientenrelevante Ereignisse als auch Ereignisse, für die keine unmittelbare Patientenrelevanz abgeleitet werden kann. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist somit nicht direkt relevant für die Nutzenbewertung von Eptinezumab und wird lediglich ergänzend dargestellt. Eine Unterteilung nach Schweregrad mit einem etablierten Instrument wie CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) wurde in der Studie DELIVER nicht vorgenommen, eine entsprechende Auswertung entfällt dementsprechend.

Einzelne Ereignisse nach SOC und PT

Spezifische unerwünschte Ereignisse, die bei den Patienten der eingeschlossenen Studien häufig beobachtet wurden, werden entsprechend den Vorgaben der vorliegenden

Dossievorlage (s. Beschreibung in Abschnitt 4.3.1.3) auf Ebene von SOC und PT ausgewertet, d. h.

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Unabhängig vom Schweregrad (aber getrennt nach UE und SUE): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-21: Vorgaben für die Darstellung unerwünschter Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT

| Vorgabe | Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten aufgetreten sind | Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind |
|---------------------------------------|--|---|
| Patientenzahl im Studienarm (DELIVER) | Anzahl Patienten mit Ereignis, die in einem Studienarm vorliegen müssen, damit für das Ereignis eine Auswertung vorgenommen wird | |
| N = 280 | 28 | 10 ($\hat{=}$ 3,6 %) |

Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten aufgetreten sind, sind bei der vorliegenden Gruppengröße auch bei ≥ 1 % der Patienten aufgetreten und sollen gemäß Vorlage ausgewertet werden. Wenn alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten aufgetreten sind, ausgewertet werden, sind Ereignisse, die bei 28 Patienten aufgetreten sind, in dieser Auswertungsmasse bereits enthalten. Dementsprechend werden Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene für einzelne Ereignisse dann durchgeführt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-22: Vorgaben für die Darstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

| Vorgabe | Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind | Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind |
|---------------------------------------|--|---|
| Patientenzahl im Studienarm (DELIVER) | Anzahl Patienten mit Ereignis, die in einem Studienarm vorliegen müssen, damit für das Ereignis eine Auswertung vorgenommen wird | |
| N = 280 | 14 | 10 ($\hat{=}$ 3,6 %) |

Schwerwiegende Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten aufgetreten sind, sind bei der vorliegenden Gruppengröße auch bei ≥ 1 % der Patienten aufgetreten und sollen gemäß Vorlage

ausgewertet werden. Wenn alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten aufgetreten sind, ausgewertet werden, sind Ereignisse, die bei 14 Patienten aufgetreten sind, in dieser Auswertungsmasse bereits enthalten. Dementsprechend werden Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene für einzelne schwerwiegende Ereignisse dann durchgeführt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Die Abbruchgründe auf SOC- und PT-Ebene werden für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, vollständig dargestellt, es werden jedoch keine Effektschätzer berechnet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind spezifische Ereignisse, die entweder aufgrund bekannter Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse, aufgetretenen Sicherheitssignale, aufgrund des Wirkmechanismus oder in Bezug auf die zu behandelnde Erkrankung als besondere Sicherheitsrisiken angesehen werden. Die in der Studie DELIVER im statistischen Analyse als unerwünschte Ereignisse vorab festgelegten Ereignisse sind:

- Kardio/-zerebrovaskuläre Ereignisse
- Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen
- Hepatische Ereignisse
- Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen
- Krampfanfälle

Die Operationalisierung dieser Ereignisse, bzw. welche Ereignisse im MedDRA-System unter den genannten Begriffen als relevantes Ereignis gewertet wird, ist in der folgenden Tabelle 4-23 aufgelistet.

Tabelle 4-23: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

| Art des Ereignisses | SMQ/HLT/HLGT | Zusätzliche Kriterien |
|-------------------------------------|---|-----------------------|
| Kardio/-zerebrovaskuläre Ereignisse | Herzrhythmusstörungen (SMQ, eng) | - |
| | Herzinsuffizienz (SMQ, eng) | - |
| | Kardiomyopathie (SMQ, eng) | - |
| | Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems (SMQ, eng) | - |
| | Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, eng) | - |
| | Hypertonie (SMQ, eng) | - |
| | Ischämische Herzkrankheit (SMQ, eng) | - |

| Art des Ereignisses | SMQ/HLT/HLGT | Zusätzliche Kriterien |
|--|---|---|
| | Pulmonale Hypertonie (SMQ, eng) | - |
| | Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ, eng) | - |
| Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen | Angioödem und Urtikaria (HLGT, nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde oder während der 7 Tage nach Dosierung |
| | Erkrankungen der Bronchien (ausschließlich Neubildungen) (HLGT, nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde |
| | Reaktionen an der Infusionsstelle | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde oder während der 7 Tage nach Dosierung |
| | Klinische Zeichen und Symptome der Weichteile des Mundes (HLT, nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde |
| | Schwellungen und Ödeme der Weichteile des Mundes (HLT, nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde |
| | Pruritus ANE (nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde oder während der 7 Tage nach Dosierung |
| | Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE (HLT, nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde oder während der 7 Tage nach Dosierung |
| | Atemwegserkrankungen ANE (HLGT, nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde |
| | Klinische Zeichen und Symptome der Atemwege (HLGT, nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde |
| | Erkrankungen der oberen Atemwege (ausschließlich Infektionen) (HLGT, nur primäre PTs) | TEAE am Tag der Dosierung, nachdem die Infusion begonnen wurde |
| Hepatische Ereignisse | Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Umfassende Suche | - |
| Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen | Anaphylaktische Reaktion (SMQ, eng) | - |
| | Angioödem (SMQ, eng) | - |
| | Hypersensibilität (SMQ, eng) | - |
| Krampfanfälle | Konvulsionen (SMQ, eng) | - |

Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Die C-SSRS ist ein standardisiertes klinisches Interview, mit dem erfasst werden kann, ob bei einem Patienten suizidale Gedanken vorliegen. Suizidalität und damit auch der C-SSRS werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [56, 57]. Der C-SSRS wird im Rahmen der Studie

DELIVER als Instrument zur Überwachung der Suizidalität verwendet und nicht als eigentlicher Endpunkt. Damit ist die vorgenommene Erhebung/Auswertung nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, die gesammelten Daten werden aufgrund der Patientenrelevanz des C-SSRS dennoch deskriptiv dargestellt.

In klinischen Studien inklusive Migränestudien ist der C-SSRS ein Standardinstrument zur Erfassung suizidaler Gedanken und suizidalen Verhaltens und wird eingesetzt, um Patienten frühzeitig identifizieren und behandeln zu können, sollten entsprechende Entwicklungen beobachtet werden [21, 58]. Dieses Monitoring wird von der FDA für klinische Studien empfohlen, unabhängig davon, ob es sich um Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Störungen handelt oder ob ein Effekt auf die Affektivität vermutet werden kann [58]. Entsprechend der Zielsetzung, Patienten mit suizidalen Gedanken frühzeitig identifizieren zu können wurde der C-SSRS in der Studie DELIVER im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst.

Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Suizidgedanken/-ereignissen in ihrer Lebenszeit, in den vergangenen 12 Monaten, zur Baseline-Erhebung und post-Baseline wird je Behandlungsgruppe zusammengefasst. Für die Zusammenfassungen wird für jeden Patienten das schwerwiegendste Ereignis (Tabelle 4-24), welches mit „ja“ beantwortet wird, dargestellt.

Tabelle 4-24: C-SSRS-Items

| C-SSRS | | Bezieht sich auf: |
|--------|--|----------------------|
| 1 | Wunsch, tot zu sein | Suizidgedanken |
| 2 | Unspezifische, aktive Suizidgedanken | |
| 3 | Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln | |
| 4 | Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan | |
| 5 | Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz | |
| 6 | Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten | Suizidales Verhalten |
| 7 | Abgebrochener Suizidversuch | |
| 8 | Unterbrochener Suizidversuch | |
| 9 | Nicht-tödlicher Suizidversuch | |
| 10 | Vollendeter Suizid | |

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur statistischen Methodik

Es handelt sich bei der Studie DELIVER um eine RCT mit zwei Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen). Erwartungsgemäß treten keine relevanten Unterschiede in den Beobachtungsdauern auf, Ereigniszeitanalysen waren weder vorab spezifiziert noch wurden sie post hoc durchgeführt.

Für binäre Endpunkte, für die im statistischen Analyseplan (SAP) die Berechnung von Odds Ratios (OR) über ein logistisches Regressionsmodell geplant war, wurden post hoc zusätzlich

Relative Risiken (RR) und Risikodifferenzen (RD) berechnet. Für binäre Endpunkte, für die im SAP lediglich eine deskriptive Darstellung geplant war (Sicherheitsendpunkte) wurden die Effektmaße OR, RR und RD zusätzlich berechnet.

Veränderungen gegenüber dem Baselinewert werden in Übereinstimmung mit dem SAP über ein MMRM-Modell (*Mixed Modell Repeated Measures*, gemischtes Modell für Messwertwiederholungen) analysiert. Im Fall von signifikanten Ergebnissen für die berechneten Mittelwertdifferenzen, werden zusätzlich standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet.

Soweit sinnvoll, werden zusätzlich zur Bewertung der beobachteten Mittelwertdifferenz Responderanalysen durchgeführt, die entsprechenden Responsekriterien sind bei der Beschreibung des jeweiligen Endpunktes in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung²³ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

²³ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet²⁴ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{25, 23} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab wurde eine relevante RCT identifiziert (DELIVER), eine Meta-Analyse entfällt daher.

Für den Vergleichsarm Fremanezumab vs. BSC (Placebo) wurde mit der Studie FOCUS ebenfalls nur eine Studie identifiziert, auch hier entfällt eine Meta-Analyse.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

²⁴ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

²⁵ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den primären Endpunkt Änderung der monatlichen Migränetage von Baseline bis Woche 12 und für ausgewählte wesentliche sekundäre Endpunkte waren für die Studie DELIVER die folgenden Sensitivitätsanalysen vorgesehen und wurden auch durchgeführt:

- Die Ergebnisse des primären Endpunktes wurden in Hinblick auf die Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder unzureichende Wirksamkeit abgebrochen hatten, neu berechnet. Dafür wurden für alle Patienten monatliche Werte berechnet und mit einem Prorating-Ansatz imputiert ohne Bestrafung für den jeweiligen Behandlungsabbruch.
- Um die Robustheit der Ergebnisse in Bezug auf fehlende Werte für die ersten 4 Wochen nach Infusion im elektronischen Patiententagebuch zu überprüfen, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse war der primären Analyse sehr ähnlich, für die Patienten mit < 14 Tagen an Einträgen im eDiary für die ersten 4 Wochen wurden Baselinewerte verwendet, um Werte für die Wochen 1 – 4 zu berechnen.
- Für die wesentlichen sekundären Endpunkte 50 % und 75 % Response in Bezug auf die monatlichen Migränetage (Woche 1 – 12) wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Patienten als Non-Responder gewertet wurden, wenn für sie nicht für alle drei 4-Wochenperioden in Woche 1 – 12 ein MMD-Wert vorhanden war.
- Für den wesentlichen sekundären Endpunkt Veränderung der monatlichen Migränetage gegenüber dem Baselinewert (Woche 13 – 24) wurde eine Sensitivitätsanalyse analog zur Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes durchgeführt. In dieser Sensitivitätsanalyse wurden für die Patienten mit < 14 Tagen an Einträgen im eDiary für die ersten 4 Wochen Baselinewerte verwendet, um Werte für die Wochen 1 – 4 zu berechnen.
- Für den wesentlichen sekundären Endpunkt HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der fehlende Werte über eine Placebo-basierte multiple Imputation ersetzt wurden. Die Analyse basierte auf einem Pattern-Mixture-Modell, in dem fehlende HIT-6-Werte über ein sequentielles regressions-basiertes Modell der multiplen Imputation ersetzt wurden, basierend auf Imputationsmodellen, die ausgehend von der Placebogruppe aufgebaut wurden.

Alle der durchgeführten Sensitivitätsanalysen lieferten der primären Analyse ähnliche Ergebnisse und bestätigten somit die Robustheit der Analysen [28]. Da die AMNOG Population b 96 % der FAS-Population von DELIVER ausmacht, wurden diese Sensitivitätsanalysen für die AMNOG Population b nicht noch einmal zusätzlich durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In die Nutzenbewertung von Eptinezumab wurde eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossen (DELIVER). Die Ergebnisse der Studie DELIVER wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Im Studienprotokoll sind keine Subgruppenanalysen festgelegt. Im SAP sind für den primären Endpunkt a priori Subgruppenanalysen gelistet, die durchgeführt werden sollten, wenn dies als

sinnvoll erachtet wird. Diese a priori geplanten Subgruppenanalysen wurden – soweit sinnvoll – *post hoc* für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

Subgruppenanalysen, die für den primären Endpunkt im SAP der Studie DELIVER aufgeführt sind und – soweit sinnvoll – durchgeführt werden, sind:

- Alter (≤ 35 Jahre vs. > 35 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (weiß vs. andere)
- Migränesubtyp (EM und CM)
- Diagnose Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (ja vs. nein)
- Anzahl vorheriger Therapieversagen (2 vs. > 2)
- Frequenz Migränetage (Niedrigfrequenz EM ($4 \leq \text{MMDs} < 8$), Hochfrequenz EM ($8 \leq \text{MMDs} \leq 14$), und CM ($\text{MMDs} \geq 8$))

Die Studie DELIVER wurde in europäischen Ländern und in den USA durchgeführt. Tatsächlich wurden in den USA insgesamt < 10 Patienten rekrutiert, so dass eine Subgruppenanalyse nach Ländern/Zentren nicht durchgeführt wurde.

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen nach den Merkmalen Alter, Geschlecht, Migränesubtyp, Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH²⁶) und Anzahl vorheriger Therapieversagen wurden *post hoc* für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie DELIVER durchgeführt.

Von den aufgeführten Subgruppenanalysen wurden für das vorliegende Dossier die Analyse nach Abstammung und nach der Frequenz der Migränetage nicht durchgeführt. Nach abgeschlossener Rekrutierung der Studie wurde klar, dass fast ausschließlich weiße Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden und eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals Abstammung nicht aussagekräftig sein würde. Die Subgruppe der Frequenz der Migränetage überlappt mit der Subgruppe nach Stratum, d. h. nach Migränesubtyp (EM/CM). Von der Durchführung einer entsprechenden Subgruppenanalyse wird daher kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn erwartet.

²⁶ MOH = *Medication overuse headache*

*Begründung für die Wahl von Trennpunkten (soweit erforderlich/sinnvoll)*Alter

Migräne ist eine Erkrankung, die am häufigsten in einem Alter zwischen 20 und 50 Jahren auftritt (s. Modul 3), ein Alter von 35 Jahren stellt den mittleren Wert innerhalb dieser Spanne dar. Die Grenze von 35 Jahren ist zudem in Übereinstimmung mit der Festlegung in den Phase-III-Studien PROMISE-I und PROMISE-II und erlaubt so eine Vergleichbarkeit in mehreren Eptinezumab-Studien, was vor allem vor dem Hintergrund des hypothesengenerierenden Charakters von Subgruppenanalysen sinnvoll ist.

Methodik

Die Subgruppenanalysen werden unter Verwendung desselben Modells berechnet, welches für die Berechnung des Effektschätzers für die Gesamtpopulation verwendet wurde. Für die Subgruppe Migränesubtyp, welcher ebenfalls ein Stratum ist, wird dieses Stratum als Faktor aus dem Modell entfernt.

Die Annahme eines gleichen Behandlungseffektes über die Subgruppen hinweg wird durch die Hinzunahme eines Interaktionsterms Subgruppe-Behandlung zu dem Modell untersucht.

Binäre Endpunkte: Ob der Interaktionsterm (Subgruppe-Behandlung) aus dem Modell entfernt werden kann, wird untersucht, indem das Modell ohne den zusätzlichen Subgruppe-Behandlung-Interaktionsterm mit dem Modell mit dem Interaktionsterm verglichen wird. Beide Modelle werden mit der Maximum-Likelihood-Methode gefittet und über ein Likelihood-Ratio-Test verglichen. Der p-Wert dieses Tests wird berichtet.

Kontinuierliche Endpunkte: Die Annahme eines gleichen Behandlungseffektes über die Subgruppen hinweg wird durch die Hinzunahme eines Interaktionsterms Subgruppe-Behandlung-Woche zu dem Modell untersucht. Ob der 3-Weg-Interaktionsterm und der 2-Weg-Interaktionsterm (Subgruppe-Behandlung) aus dem Modell entfernt werden können, wird untersucht, indem das Modell ohne diese beiden Interaktionsterme mit dem Modell mit 3-Weg-Interaktionsterm verglichen wird. Beide Modelle werden mit der Maximum-Likelihood-Methode gefittet und über einen Likelihood-Ratio-Test verglichen. Der p-Wert dieses Tests wird berichtet.

Darstellung der Ergebnisse

In Abschnitt 4.3.1.3.2 wird dargestellt, welche Subgruppenanalysen jeweils pro Endpunkt durchgeführt wurden. Subgruppenanalysen werden nicht durchgeführt, wenn eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst oder wenn bei binären Ereignissen in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind. Für alle durchgeführten Subgruppenanalysen werden die erhaltenen Interaktionsterme tabellarisch dargestellt und signifikante Interaktionen hervorgehoben. Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen werden nur in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, wenn ein signifikantes Ergebnis aus dem zugehörigen Interaktionstest vorliegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen²⁷. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche²⁸ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)²⁹ und Rücker (2012)³⁰ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist³¹.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{32, 33, 34}

²⁷ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

²⁸ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

²⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

³⁰ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

³¹ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

³² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

³³ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

³⁴ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Gegenstand der Untersuchung ist der Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Indirekte Vergleiche werden für Fragestellung b1 durchgeführt. Es wird ein indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt [59].

Benennung des Komparators für indirekte Vergleiche (Fragestellung b1)

Fragestellung b1:

Hat Eptinezumab einen Zusatznutzen gegenüber Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab bei Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht in Frage kommen?

Von den drei möglichen Komparatoren (Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab), die vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie genannt wurden, wurde Fremanezumab gewählt um den medizinischen Zusatznutzen von Eptinezumab zu untersuchen (Ausführliche Begründung in Abschnitt 4.3.2.1.0).

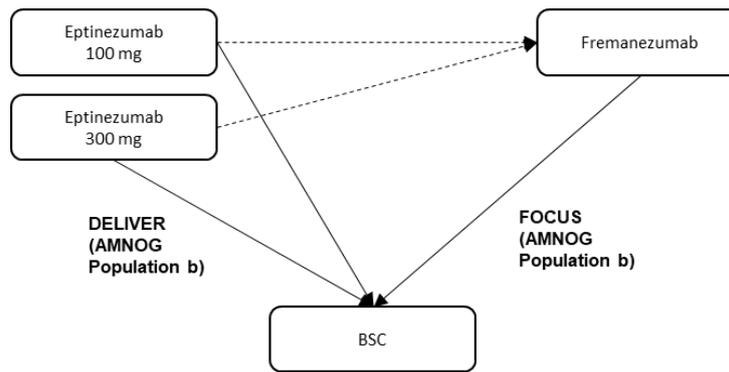


Abbildung 4-2: Netzwerk des indirekten Vergleiches Eptinezumab vs. Fremanezumab

Die Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab findet sich entsprechend der Vorgaben in Abschnitt 4.5.1.

Benennung und Begründung der Wahl des Brückenkompators

Für die frühe Nutzenbewertung von Eptinezumab wird ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab über den Brückenkompator BSC (Placebo) durchgeführt. Die Wahl von Fremanezumab als Komparator liegt darin begründet, dass für diesen die validesten Vergleichsmöglichkeiten bestehen (s. ausführliche Diskussion in Abschnitt 4.3.2.1.0). Für den Nachweis des Zusatznutzens in Patientenpopulation b wurde eine randomisierte, kontrollierte Eptinezumab-Studie identifiziert, in der Eptinezumab mit BSC (Placebo) verglichen wird – DELIVER. Die Studie ist strukturell vergleichbar mit der Studie FOCUS, die für die Nutzenbewertung von Fremanezumab herangezogen wurde. In beiden relevanten Studien, DELIVER und FOCUS, wurde die Intervention direkt mit BSC (Placebo) verglichen. Der gemeinsame Komparator BSC (Placebo) ist somit der einzige Brückenkompator ersten Grades, über den ein indirekter Vergleich möglich ist.

Methodik zur Berechnung der indirekten Vergleiche

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt. Die Randomisierung der ursprünglichen Studien bleibt dabei erhalten.

Der genaue Algorithmus zur Berechnung eines indirekten Vergleichs gemäß Bucher ist als Pseudo-Code in Abbildung 4-3 dargestellt.

Algorithmus zur Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleiches gemäß Bucher

Input:

θ_{AB} : Effektschätzer der Behandlung A gegen den Brückenkomparator B
 LCl_{AB} : Untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{AB}
 UCl_{AB} : Obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{AB}
 θ_{CB} : Effektschätzer der Behandlung C gegen den Brückenkomparator B
 LCl_{CB} : Untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{CB}
 UCl_{CB} : Obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{CB}
 Log.Id: Marker, ob es sich um einen relativen Effektschätzer handelt

Output:

θ_{AC} : Indirekt berechneter Effektschätzer der Behandlung A gegen die Behandlung C
 LCl_{AC} : Untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{AC}
 UCl_{AC} : Obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{AC}
 P.val: P-Wert des Effektschätzers θ_{AC}

```

1  if Log.Id = TRUE
2  then
3       $\log(\theta_{AC}) = \log(\theta_{AB}) - \log(\theta_{CB})$ 
4       $SE(\log(\theta_{AB})) = (\log(UCl_{AB}) - \log(LCl_{AB})) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$ 
5       $SE(\log(\theta_{CB})) = (\log(UCl_{CB}) - \log(LCl_{CB})) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$ 
6       $SE(\log(\theta_{AC})) = \sqrt{SE(\log(\theta_{AB}))^2 + SE(\log(\theta_{CB}))^2}$ 
7       $LCl_{AC} = \exp(\log(\theta_{AC}) - \Phi^{-1}(0.975) * SE(\log(\theta_{AC})))$ 
8       $UCl_{AC} = \exp(\log(\theta_{AC}) + \Phi^{-1}(0.975) * SE(\log(\theta_{AC})))$ 
9       $P.val = 2 * (1 - \Phi^{-1}(|\log(\theta_{AC}) / SE(\log(\theta_{AC}))|))$ 
10      $\theta_{AC} = \exp(\log(\theta_{AC}))$ 
11 else
12      $\theta_{AC} = \theta_{AB} - \theta_{CB}$ 
13      $SE(\theta_{AB}) = (UCl_{AB} - LCl_{AB}) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$ 
14      $SE(\theta_{CB}) = (UCl_{CB} - LCl_{CB}) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$ 
15      $SE(\theta_{AC}) = \sqrt{SE(\theta_{AB})^2 + SE(\theta_{CB})^2}$ 
16      $LCl = \theta_{AC} - \Phi^{-1}(0.975) * SE(\theta_{AC})$ 
17      $UCl = \theta_{AC} + \Phi^{-1}(0.975) * SE(\theta_{AC})$ 
18      $P.val = 2 * (1 - \Phi^{-1}(|\theta_{AC} / SE(\theta_{AC})|))$ 
19 end

```

Abbildung 4-3: Indirekter Vergleich nach Bucher

Spezifikation des statistischen Modells, Computerprogramm/Software

Für die indirekten Vergleiche wurde die Software „R“ in der Version 4.1 oder höher verwendet. Die Programmcodes sind entsprechend den in Tabelle 4-25 angegebenen Pfaden in Modul 5 abgelegt.

Tabelle 4-25: Angabe zur Ablage der Programmcodes

| Analyse | Pfad | Name der Datei mit dem hinterlegten Programmcode |
|--------------------------------------|---|--|
| Berechnung des indirekten Vergleichs | Modul5/Dateien_Modul4/AWG_A/Programmcode/M4A_Programmcode des_ITC_R | <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte.R • ITC_functions_R • Kontinuierliche Endpunkte.R • Safety.R |

Studiendaten

Auf Basis der Fremanezumab-Studie FOCUS hat der G-BA Fremanezumab einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientenpopulation b vs. BSC (Placebo) zugesprochen. Dafür wurde die Teilpopulation der Studie herangezogen, die mit ≥ 2 der Therapien Propranolol/Metoprolol, Topiramate, Flunarizin und Amitriptylin vorbehandelt waren (\rightarrow AMNOG Population b). Die entsprechend definierte Studienpopulation wurde für das vorliegende Dossier auch als Teilpopulation der Studie DELIVER ausgewertet, so dass sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Eptinezumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Fremanezumab Daten für die bewertungsrelevante Population aus einem direkten Vergleich mit dem Brückenkomparator vorliegen.

Zur Überprüfung des Studienpools wurden systematische Recherchen in bibliographischen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt (entsprechend der in Abschnitt 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Methodik). Zusätzlich relevante Daten wurden nicht identifiziert.

Für den indirekten Vergleich wurde soweit möglich und sinnvoll eine vergleichbare Studiendauer von herangezogen.

Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien

Die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien wird basierend auf vorliegenden Daten zu Studien- und Interventionscharakteristika verglichen. Für die Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien werden mindestens folgende Charakteristika der Studien vergleichend betrachtet:

- Studiendesign; Voraussetzungen für eine Vergleichbarkeit sind:
 - Es ist eine randomisierte kontrollierte Studie.
 - Die Studiendauer beträgt mindestens 12 Wochen.

- Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig.
- Umsetzung von BSC (Vergleichbarkeit des Brückenkomparators); Voraussetzungen für eine Vergleichbarkeit sind:
 - Die gängigen in Deutschland zugelassenen Therapien zur Behandlung der akuten Migräneattacke sind erlaubt.
 - Die Anwendung von nicht-medikamentösen Verfahren ist zulässig.
 - Die BSC(Placebo)-Ansprechraten sind von einer vergleichbaren Größenordnung.
- Patientencharakteristika; Voraussetzungen für eine Vergleichbarkeit sind eine hinreichende Ähnlichkeit in Bezug auf
 - Demographische Faktoren wie Alter, Geschlecht und Abstammung
 - Schwere der Erkrankung (Anzahl an Migränetagen zur Baseline)
 - Anzahl an Vortherapien, die bereits versagt haben
- Endpunkte; Voraussetzungen für eine Vergleichbarkeit ist eine hinreichende Ähnlichkeit in Bezug auf
 - Art der erhobenen Endpunkte
 - Operationalisierung der Endpunkte

Die Ergebnisse der Prüfung auf Ähnlichkeit sind im Ergebnisteil in Abschnitt 4.3.2.1.2.3 dargestellt.

Prüfung der Homogenität

Nicht zutreffend. Da für jeden Arm des indirekten Vergleichs lediglich eine Studie eingeschlossen wurde, entfällt eine Prüfung auf Homogenität der Studiendaten.

Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk

Es liegt keine direkte Evidenz für die mit dem indirekten Vergleich untersuchten Fragestellung vor. Dementsprechend kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden.

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Als Hauptanalyse werden die Ergebnisse der zwei Eptinezumab-Dosierungen 100 mg und 300 mg separat mit den Fremanezumab-Ergebnissen verglichen. Für die wesentlichen

Endpunkte wurden die beiden Dosisarme von Eptinezumab gepoolt und das Ergebnis der gepoolten Analysen in einem zusätzlichen indirekten Vergleich mit Fremanezumab verglichen.

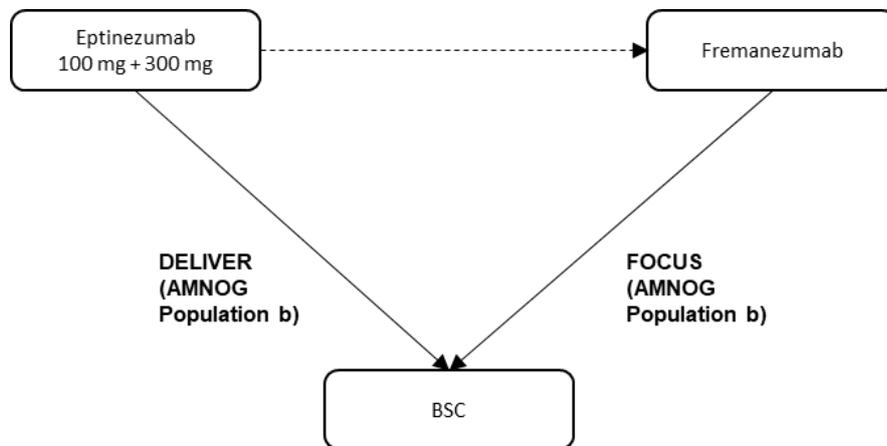


Abbildung 4-4: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab)

Zusätzlich wurden Vergleiche gegenüber den weiteren möglichen Komparatoren Erenumab und Galcanezumab durchgeführt. Diese sind in Anhang 4-H dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2.3 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel³⁵

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|---|---|
| PROMISE-2, ALD403-CLIN-011, NCT02974153, 2016-001306-41 | ja | ja | abgeschlossen | 56 Wochen | Eptinezumab 30 mg Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| PROMISE-1, ALD403-CLIN-006, NCT02559895 | ja | ja | abgeschlossen | 32 Wochen | Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| Phase-2b, ALD403-CLIN-005, NCT02275117 | ja | ja | abgeschlossen | 49 Wochen | Eptinezumab 10 mg Eptinezumab 30 mg Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| Phase-1b, ALD403-CLIN-002, NCT01772524 | ja | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Eptinezumab 1000 mg Placebo |
| DELIVER NCT04418765, 2019-004497-25 | nein | ja | abgeschlossen | 24 Wochen (randomisierte Studienphase) | Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| RELIEF ALD403-CLIN-015 18903A NCT04152083 | nein | ja | abgeschlossen | 4 Wochen (randomisierte Studienphase) | Eptinezumab 100 mg Placebo |
| SUNLIGHT 19139A NCT04772742 | nein | ja | laufend | 12 Wochen (RCT) plus 12 Wochen open- | Eptinezumab 100 mg Placebo |

³⁵ Die Langzeitsicherheit von Eptinezumab wird in der offenen Studie PREVAIL untersucht, die in diese Übersicht nicht mit aufgenommen wurde, weil es sich nicht um eine RCT handelt.

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|---|---|
| | | | | label und 8 Wochen Safety Follow-Up | |
| SUNRISE 19140A NCT04921384 | nein | ja | laufend | 12 Wochen (RCT) plus 8 Wochen Follow-Up | Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| ^a Studiendauer nach Erhalt der ersten Behandlung | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-26 ist zum 31.07.2022 aktuell.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| PROMISE-2, ALD403-CLIN-011, NCT02974153, 2016-001306-41 | Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Studie, die ausschließlich für Fragestellung b2 (Eptinezumab vs. BSC) direkte Evidenz liefert. Die betreffende Patientenpopulation (Patienten mit Versagen oder Nicht-Ansprechen auf mindestens 2 der folgenden Therapien: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin und Botulinumtoxin A) ist in der Studienpopulation enthalten, kann auf Basis der vorhandenen Dokumentation der Vortherapien jedoch nicht separat ausgewertet werden. |
| PROMISE-1, ALD403-CLIN-006, NCT02559895 | Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Studie, die ausschließlich für Fragestellung b2 (Eptinezumab vs. BSC) direkte Evidenz liefert. Die betreffende Patientenpopulation (Patienten mit Versagen oder Nicht-Ansprechen auf mindestens 2 der folgenden Therapien: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin und Botulinumtoxin A) ist in der Studienpopulation enthalten, kann auf Basis der vorhandenen Dokumentation der Vortherapien jedoch nicht separat ausgewertet werden. |
| Phase-2b, ALD403-CLIN-005, NCT02275117 | Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Studie, die ausschließlich für Fragestellung b2 (Eptinezumab vs. BSC) direkte Evidenz liefert. Die betreffende Patientenpopulation (Patienten mit Versagen oder Nicht-Ansprechen auf mindestens 2 der folgenden Therapien: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin und Botulinumtoxin A) ist in der Studienpopulation enthalten, kann auf Basis der vorhandenen Dokumentation der Vortherapien jedoch nicht separat ausgewertet werden. |
| Phase-1b, ALD403-CLIN-002, NCT01772524 | Eptinezumab wurde in der Studie ALD403-CLIN-002 nicht in zulassungskonformer Dosierung eingesetzt. |

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| RELIEF RELIEF ALD403-CLIN-015 18903A NCT04152083 | In der Studie wurde primär die Wirksamkeit und Sicherheit von Eptinezumab auf die Symptomatik einer akuten Migräneattacke untersucht. Die Dauer der randomisierten Studienphase ist mit 4 Wochen für die Bewertung des Effektes in der Migräneprophylaxe zu kurz. |
| SUNLIGHT 19139A NCT04772742 | Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen. |
| SUNRISE 19140A NCT04921384 | Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen. |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

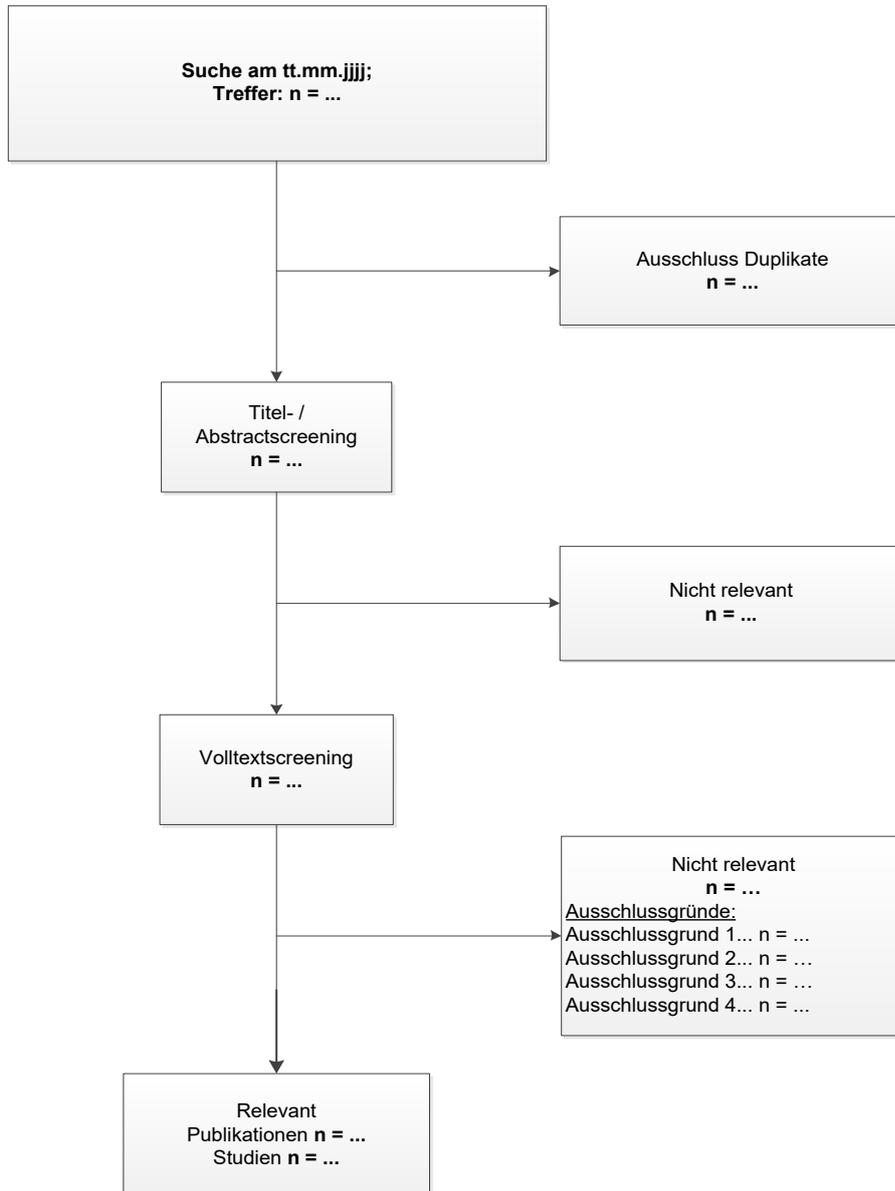


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

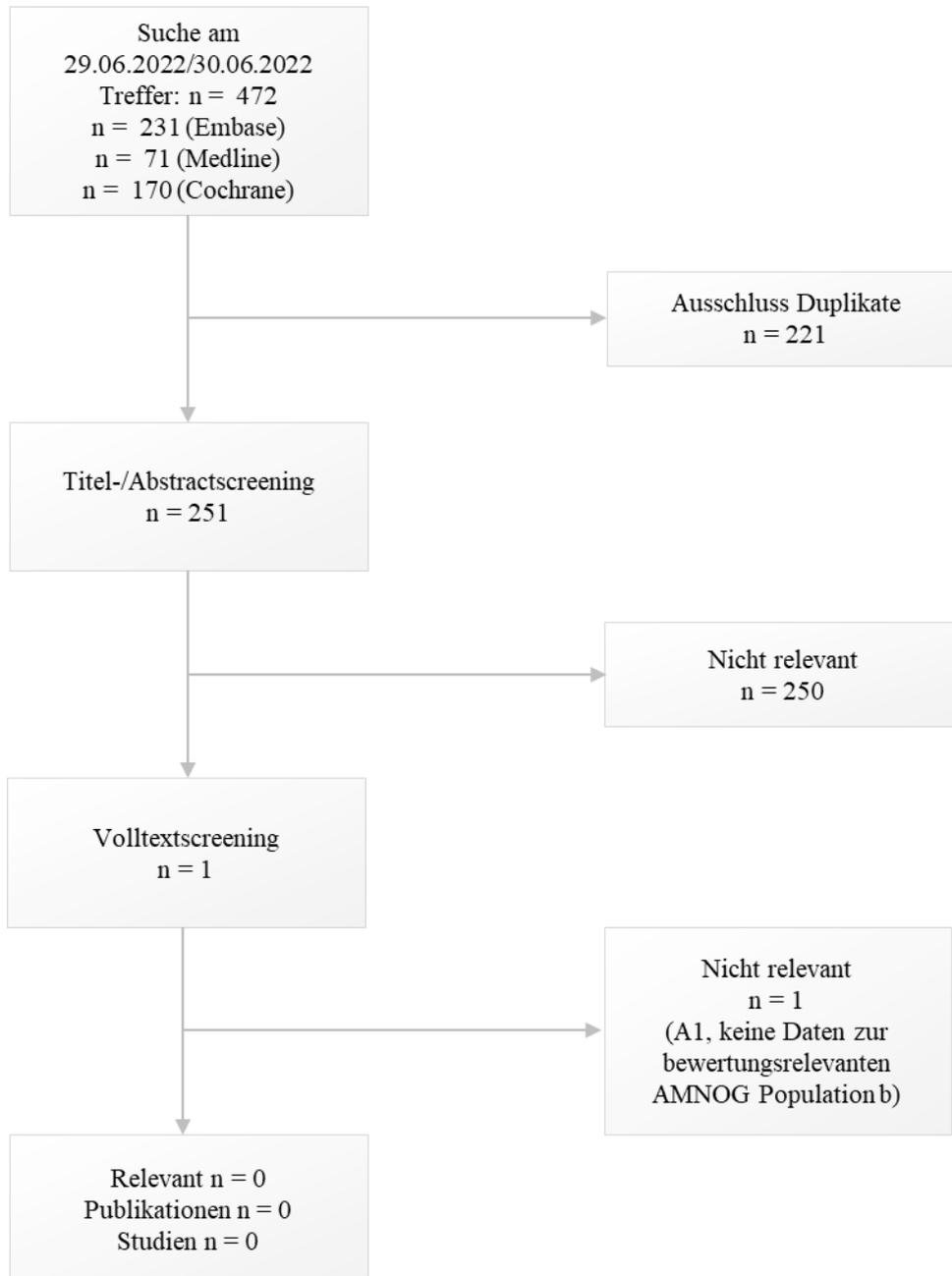


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eptinezumab

Über die bibliographische Literaturrecherche wurde keine Studie identifiziert, in der Eptinezumab mit Metoprolol/Propranolol, Topiramaten, Flunarizin, Amitriptylin oder Botulinumtoxin A verglichen wurde (Population a). Eine Publikation wurde im Volltext gescreent, bei der genannten Publikation (Ashina et al. 2022) handelt es sich um eine Veröffentlichung der Ergebnisse der DELIVER-Studie [60]. Es handelt sich um eine Publikation der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ohne Einschränkung auf die AMNOG Population b, weswegen die Publikation für die vorliegende Nutzenbewertung nicht

herangezogen wird. Die Trefferliste umfasst zudem unter anderem Publikationen der vier Zulassungsstudien PROMISE-1, PROMISE-2, ALD403-CLIN-005 sowie ALD403-CLIN-002 [29, 30, 32, 61-63]. Diese vier Studien belegen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eptinezumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und damit den medizinischen Nutzen, diese Studien werden im vorliegenden Dossier jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (Tabelle 4-27).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| DELIVER | clinicaltrials.gov [64] EU-CTR [65] ICTRP [66, 67] | Ja | Nein | abgeschlossen |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche wurde am 30.06.2022 durchgeführt, dies entspricht dem Stand der Angaben in Tabelle 4-28.

Über die Recherchen in der AMIS-Datenbank (30.06.2022) und im Studienregister der EMA (05.07.2022) wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---------|--------------------------------|---|---|--|
| DELIVER | - | - | - | - |

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ist beschränkt auf Studien, die bereits über andere Rechenschritte identifiziert wurden und dient dazu, ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die anderen, öffentlich zugänglichen Quellen nicht abgebildet sind. Da die Studie DELIVER als die einzige für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab relevante direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie identifiziert wurde, beschränkt sich die Suche auf der Internetseite des G-BA auf diese Studie. Für die Planung dieser Studie wurden Aspekte der Bewertungen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab berücksichtigt, so dass die Studie für die Nutzenbewertung von Eptinezumab bestmöglich geeignet ist. Die Studie DELIVER wurde im Oktober 2021 abgeschlossen und wird erstmalig für eine Bewertung durch den G-BA herangezogen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 04.07.2022 mit den folgenden Suchbegriffen gesucht:

- „Eptinezumab“ (2 Treffer): Es handelt sich um Treffer, die sich auf die Bewertung von Erenumab aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beziehen (Verfahren D-669), Ergebnisse der DELIVER-Studie sind in den Dokumenten nicht enthalten.
- „DELIVER“ (91 Treffer, 29 Beschlüsse, 58 Nutzenbewertungsverfahren): Keiner der Treffer bezieht sich auf die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie DELIVER.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 04.07.2022 durchgeführt, zu diesem Datum sind die Angaben in Tabelle 4-29 aktuell.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-30: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Komparator: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Botulinumtoxin A (Fragestellung a) | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - |
| Komparator: Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab (Fragestellung b1) | | | | | | |
| - | - | - | - | - | - | - |
| Komparator: Best Supportive Care (Fragestellung b2) | | | | | | |
| DELIVER | nein | ja | nein | ja [28] | ja [64-67] | Ja [60] |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> | | | | | | |

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

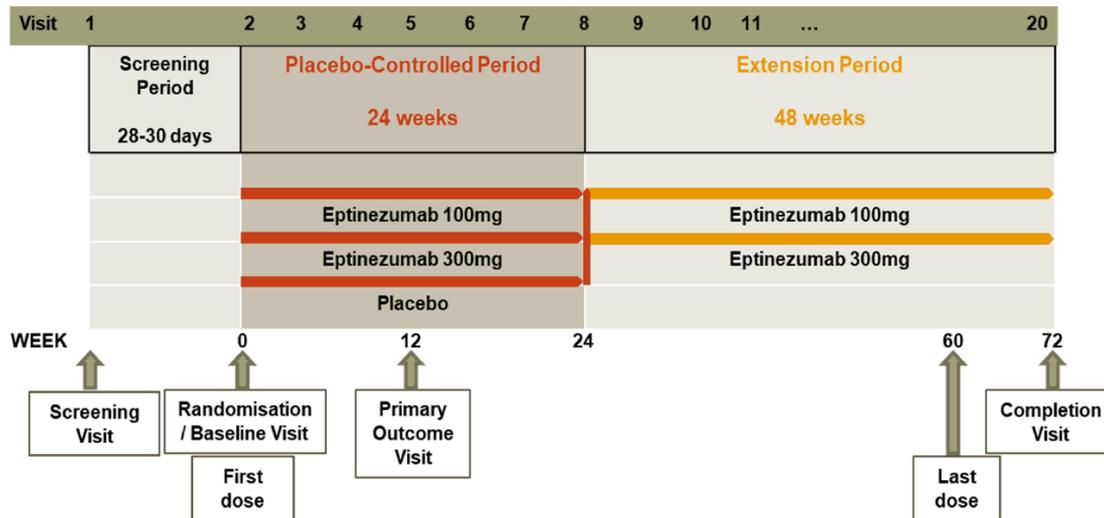


Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie DELIVER

In Abbildung 4-7 ist das Design der Studie DELIVER dargestellt, Tabelle 4-31 gibt wesentliche Charakteristika der Studie an. Eine detailliertere Darstellung der Studienmethodik findet sich in Anhang 4-E.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---------|---|--|---|---|--|--|
| DELIVER | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene Patienten, ≥ 4 Migränetage/Monat, Therapieversagen auf 2-4 Migränaprophylaktika | Eptinezumab 100 mg (n = 299) Eptinezumab 300 mg (n = 294) Placebo (n = 299) Davon AMNOG Population b: Eptinezumab 100 mg (n = 284) Eptinezumab 300 mg (n = 285) Placebo (n = 287) | Screeningphase: 28 – 30 Tage Placebo-kontrollierte Phase: 24 Wochen (Datenauswertung des primären Endpunkt nach Woche 12) Offene Extensionsphase: 48 Wochen | 96 Zentren in 17 Ländern: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Russische Föderation, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) 1. Juni 2020 („First patient first visit“) - 7. Oktober 2021 („data cut-off“) | <u>Primärer Endpunkt</u> Änderung der Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 1-12 gegenüber Baseline; <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte^a</u> Ansprechen: Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränetage (≥ 50 %, ≥ 75 %, 100 %), Änderung in Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 13-24 gegenüber Baseline, Ansprechen: Patienten mit Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage (≥ 50 %, ≥ 75 %, 100 %), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl der monatlichen Kopfschmerzstage, Migräne und Kopfschmerzen mit hoher Schmerzintensität, Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage mit Verwendung akuter Medikation, Patient Global Impression of Change (PGIC), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage bei Patienten mit Medication Overuse Headache (MOH), Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert im „Most Bothersome Symptom“ (MBS), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf den „Headache |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | |
|---|--|
| | <p>Impact Test“ (HIT-6)-Wert und Responder (≥ 5 Punkte), Veränderung gegenüber dem Baselinewert im „Migraine-Specific Quality of Life (MSQ v. 2.1), Subskalen (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion, Emotionale Funktion), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die VAS des EQ-5D-5L, Sicherheit/Verträglichkeit</p> |
| <p>^aDie Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind jeweils für die Zeiträume bzw. Zeitpunkte Woche 1 – 12/Woche 12 und Woche 13 – 24 bzw. Woche 24 geplant. Die Sicherheit/Verträglichkeit wird über den gesamten kontrollierten Studienverlauf (Woche 1 – 24) erhoben. Eine differenzierte Darstellung erfolgt an dieser Stelle ausschließlich für die Änderung in Anzahl der monatlichen Migränetage gegenüber Baseline, da der primäre Endpunkt die Veränderung im ersten 12-Wochen-Intervall ist, die Veränderung im zweiten 12-Wochen-Intervall ist als sekundärer Endpunkt erhoben.</p> | |

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | Placebo (Best supportive Care) | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i> |
|---------|--|--|--|---|
| DELIVER | 100 mg Eptinezumab in 100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen | 300 mg Eptinezumab in 100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen | 100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen | Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der Migräne sowie vom Arzt empfohlene Akutmedikation waren erlaubt (Abschnitt 4.3.1.2.1.3). Vor Einschluss in die Studie wurden die Krankheits- charakteristika in einer 28- 30tägigen Baseline-Periode erhoben. |

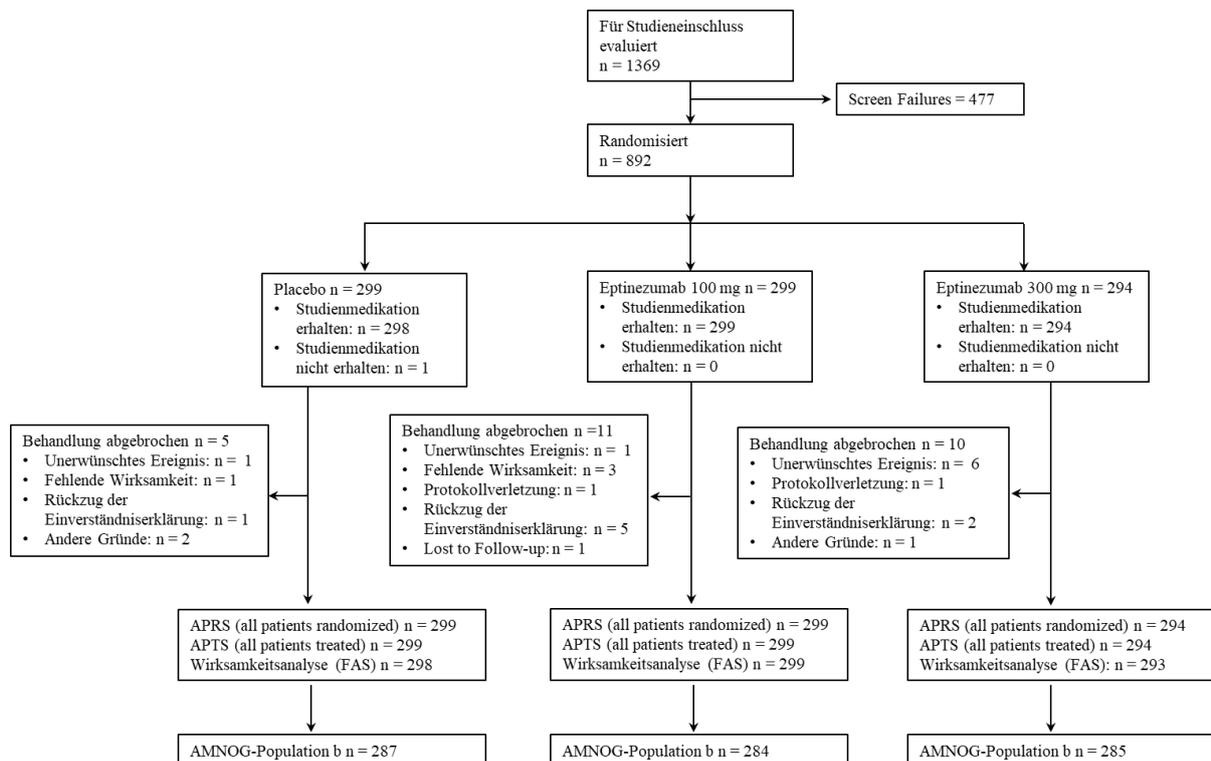


Abbildung 4-8: Patientenfluss der DELIVER-Studie, die AMNOG Population b macht 96,2 % der FAS-Population aus (s. Tabelle 4-34)

4.3.1.2.1.2 Zulassungskonforme Anwendung von Eptinezumab in der Studie DELIVER

In der Studie DELIVER wurde Eptinezumab in zwei unterschiedlichen Dosierungen untersucht: 100 mg und 300 mg Eptinezumab, in einer Applikationsfrequenz von 1x alle 12 Wochen. Die Dosierung und Applikationsfrequenz von Eptinezumab in der Studie entsprechen damit den Angaben in der Fachinformation: die empfohlene Dosierung von Eptinezumab ist 100 mg

alle 12 Wochen, wobei einzelne Patienten von einer Dosis von 300 mg profitieren können [5]. Eptinezumab wird als Infusion über eine Dauer von ca. 30 (+15) min intravenös verabreicht [5], auch dies entspricht dem Vorgehen in der Studie DELIVER.

4.3.1.2.1.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie DELIVER

Es handelt sich bei der Studie DELIVER um eine placebokontrollierte Studie, deren Design eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) darstellt (Fragestellung b2). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [6, 11, 12]. Für die Behandlung von Patienten mit Migräne, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, bedeutet dies, dass in einer entsprechenden Studie sowohl nicht-medikamentöse Maßnahmen als auch eine ausreichende Möglichkeit zur medikamentösen Behandlung der akuten Migräneattacken erlaubt sein müssen [6]. Im Folgenden wird dargelegt, dass beide Aspekte in der Studie DELIVER umgesetzt sind.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen in der Studie DELIVER

Nicht-medikamentöse Maßnahmen inklusive kognitiver Verhaltenstherapie sind in der Studie DELIVER grundsätzlich erlaubt.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen, die während der Studie und innerhalb der letzten 8 Wochen vor der Studie nicht erlaubt sind, sind Geräte zur Stimulation des Zentralnervensystems (ZNS) wie Neuromodulation und Neurostimulation oder eine Injektionstherapie (Triggerpunktinjektionen, extrakranielle Nervenblockade oder Facettengelenkinjektionen). Andere Maßnahmen wie z. B. die bereits genannte kognitive Verhaltenstherapie, aber auch Akupunktur oder Ausdauersport sind in der Studie erlaubt.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen sollen in der Studie nicht neu begonnen werden, sondern mussten seit mindestens 12 Wochen vor der Screening-Visite stabil angewendet worden sein.

Akute Behandlung von Migräneattacken in der Studie DELIVER

Die Patienten können zur Behandlung ihrer akuten Migräneattacken verschriebene oder empfohlene Therapien verwenden, mit der sie bereits Erfahrung in der Therapie haben (keine erstmalige Verwendung innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn). Die Verwendung von akuter Medikation wird im elektronischen Patiententagebuch abgefragt. Die Patienten können bei der Angabe wählen zwischen Ergotaminen, Triptanen, Analgetika, Opioiden, Kombinationsanalgetika und „keine“. Damit sind die in Deutschland zugelassenen und in erster Linie zur Therapie der akuten Migräneattacke empfohlenen Wirkstoffgruppen (Analgetika und Triptane [68]) von der in der Studie erlaubten Akutmedikation abgedeckt.

4.3.1.2.1.4 Charakterisierung der Studienpopulationen

Die Studie DELIVER wird für die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab bei Patienten der Patientenpopulation b herangezogen, d. h. Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen. Im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2020-B-231) wurde durch die Geschäftsstelle ausgeführt, dass für die Bewertung des Zusatznutzens diese Population im Rahmen einer klinischen Studie definiert werden kann als Patienten, die zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe a) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben [1]. „Wirkstoffklassen aus Gruppe a“ für die Charakterisierung von Patientenpopulation b sind:

- Metoprolol/Propranolol
- Flunarizin
- Amitriptylin
- Topiramamat
- Botulinumtoxin A (nur bei chronischer Migräne)

Aufgrund der prädefinierten Einschlusskriterien der Studien entspricht die FAS³⁶-Population von DELIVER bereits weitgehend den Charakteristika, die die vom G-BA festgelegte Patientenpopulation b ausmachen. Entsprechend den Einschlusskriterien der Studie DELIVER umfasst die Studie Patienten, die in Bezug auf die Vortherapie die folgenden Kriterien erfüllen:

1. Therapieversagen auf 2 – 4 verschiedene von den im Folgenden gelisteten prophylaktischen Medikationen: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramamat, Candesartan, Valproat/Divalproex, Botulinumtoxin A/B (wenn dokumentiert ist, dass Botulinumtoxin für die Behandlung chronischer Migräne eingenommen wurde)

und

2. Therapieversagen auf zwei der im Folgenden genannten Therapien, davon mindestens eines aufgrund von unzureichender Wirksamkeit: Propranolol/Metoprolol, Topiramamat, Amitriptylin, Flunarizin, Candesartan.

Der Wirkstoff Candesartan ist auch bei den unter Punkt 2 gelisteten Wirkstoffen eine mögliche Vortherapie in DELIVER, in Deutschland jedoch nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen und damit auch nicht Teil der konventionellen Migräneprophylaxe in Deutschland. Aus diesem Grund wird für die Nutzenbewertung von Eptinezumab nur eine Teilpopulation der Studie ausgewertet (nachfolgend „AMNOG Population b“ genannt). Die folgende Tabelle 4-33 gibt

³⁶ FAS = Full Analysis Set

Auskunft über die Vortherapien der in die Studie DELIVER eingeschlossenen Patientenpopulation (FAS-Population).

Tabelle 4-33: Vorherige Migräneprophylaxen mit Therapieversagen in der DELIVER-Studie, FAS-Population

| | Eptinezumab 100 mg | | Eptinezumab 300 mg | | BSC (Placebo) | | Gesamt | |
|--|-----------------------|--------|-----------------------|--------|---------------|--------|--------|--------|
| N | 299 | | 293 | | 298 | | 890 | |
| | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | |
| Art der Vortherapie | | | | | | | | |
| Amitriptylin | 159 | (53,2) | 173 | (59,0) | 174 | (58,4) | 506 | (56,9) |
| Botulinumtoxin A | 8 | (2,7) | 11 | (3,8) | 12 | (4,0) | 31 | (3,5) |
| Candesartan | 20 | (6,7) | 18 | (6,1) | 19 | (6,4) | 57 | (6,4) |
| Flunarizin | 122 | (40,8) | 101 | (34,5) | 109 | (36,6) | 332 | (37,3) |
| Metoprolol | 90 | (30,1) | 70 | (23,9) | 80 | (26,8) | 240 | (27,0) |
| Propranolol | 95 | (31,8) | 95 | (32,4) | 112 | (37,6) | 302 | (33,9) |
| Topiramat | 207 | (69,2) | 217 | (74,1) | 209 | (70,1) | 633 | (71,1) |
| Valproat | 29 | (9,7) | 27 | (9,2) | 26 | (8,7) | 82 | (9,2) |
| Art des Therapieversagens | | | | | | | | |
| Kontraindikation | 12 | (4,0) | 7 | (2,4) | 9 | (3,0) | 28 | (3,1) |
| Unzureichende Wirksamkeit | 298 | (99,7) | 293 | (100) | 298 | (100) | 889 | (99,9) |
| Verträglichkeit | 171 | (57,2) | 162 | (55,3) | 161 | (54,0) | 494 | (55,5) |
| Anzahl an versagten Therapien | | | | | | | | |
| 0 | 1 | (0,3) | - | - | - | - | 1 | (0,1) |
| 1 | - | - | 1 | (0,3) | 1 | (0,3) | 2 | (0,2) |
| 2 | 187 | (62,5) | 183 | (62,5) | 180 | (60,4) | 550 | (61,8) |
| 3 | 92 | (30,8) | 95 | (32,4) | 90 | (30,2) | 277 | (31,1) |
| 4 | 19 | (6,4) | 14 | (4,8) | 27 | (9,1) | 60 | (6,7) |
| Um das Kriterium "Unzureichende Wirksamkeit" zu erfüllen, musste für den Patienten zusätzlich dokumentiert sein, dass die verwendete Prophylaxe mindestens in der niedrigsten empfohlenen Dosis verwendet wurde. FAS: Full Analysis Set | | | | | | | | |

Die AMNOG Population b umfasst ausschließlich die Patienten der Studie, die ein Therapieversagen auf mindestens zwei der Wirkstoffe Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin oder Amitriptylin gezeigt haben. Die Patienten waren zu einem Anteil von 71,1 % (Topiramat) bis 27,0 % (Metoprolol) mit diesen Wirkstoffen vorbehandelt. Dahingehend war nur für 6,4 % der Patienten in der Studie ein vorheriges Therapieversagen auf Candesartan dokumentiert. Dementsprechend ist der Anteil der AMNOG Population b an der

Gesamtpopulation sehr hoch (856 von 890 Patienten), ihre Größe entspricht 96,2 % der FAS-Population von DELIVER (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Studienpopulationen der DELIVER-Studie

| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) | Gesamt |
|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------|
| DELIVER | | | | |
| Randomisierte Patienten | 299 | 294 | 299 | 892 |
| Behandelte Patienten (APTS) | 299 | 294 | 298 | 891 |
| FAS (Full Analysis Set) | 299 | 293 | 298 | 890 |
| AMNOG Population b | 284 | 285 | 287 | 856 |
| APTS: <i>All Patients Treated Set</i> ; BSC: <i>Best Supportive Care</i> | | | | |

Tabelle 4-35: Vorherige Migräneprophylaxen mit Therapieversagen in der DELIVER-Studie, AMNOG Population b

| | Eptinezumab 100 mg | | Eptinezumab 300 mg | | BSC (Placebo) | | Gesamt | |
|----------------------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|----------------------|--------|---------------|--------|
| N | 284 | | 285 | | 287 | | 856 | |
| | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | |
| Art der Vortherapie | | | | | | | | |
| Amitriptylin | 152 | (53,5) | 171 | (60,0) | 171 | (59,6) | 494 | (57,7) |
| Flunarizin | 118 | (41,5) | 100 | (35,1) | 106 | (36,9) | 324 | (37,9) |
| Metoprolol | 83 | (29,2) | 67 | (23,5) | 77 | (26,8) | 227 | (26,5) |
| Propranolol | 91 | (32,0) | 90 | (31,6) | 109 | (38,0) | 290 | (33,9) |
| Topiramat | 204 | (71,8) | 214 | (75,1) | 203 | (70,7) | 621 | (72,5) |
| Art des Therapieversagens | | | | | | | | |
| Kontraindikation | 1 | (0,4) | 2 | (0,7) | 1 | (0,3) | 4 | (0,5) |
| Unzureichende Wirksamkeit | 284 | (100) | 282 | (98,9) | 286 | (99,7) | 852 | (99,5) |
| Verträglichkeit | 154 | (54,2) | 148 | (51,9) | 150 | (52,3) | 452 | (52,8) |

| | Eptinezumab 100 mg | | Eptinezumab 300 mg | | BSC (Placebo) | | Gesamt | |
|---|-----------------------|--------|-----------------------|--------|---------------|--------|--------|--------|
| Anzahl an versagten Therapien^a | | | | | | | | |
| 2 | 207 | (72,9) | 217 | (76,1) | 204 | (71,1) | 628 | (73,4) |
| 3 | 67 | (23,6) | 62 | (21,8) | 69 | (24,0) | 198 | (23,1) |
| 4 | 10 | (3,5) | 6 | (2,1) | 14 | (4,9) | 30 | (3,5) |
| Um das Kriterium “Unzureichende Wirksamkeit” zu erfüllen, musste für den Patienten zusätzlich dokumentiert sein, dass die verwendete Prophylaxe mindestens in der niedrigsten empfohlenen Dosis verwendet wurde. | | | | | | | | |
| ^a Ausschließlich unter Berücksichtigung von Propranolol/Metoprolol, Topiramid, Flunarizin und Amitriptylin als mögliche Vortherapien. Dementsprechend gibt es nach dieser Definition mehr Patienten mit nur 2 versagten Vortherapien im Vergleich zu den Angaben für die FAS-Population in Tabelle 4-33 und weniger Patienten mit 3 oder 4 versagten Vortherapien. | | | | | | | | |

Patienten, die mit Botulinumtoxin A behandelt wurden, sind gemäß der vorgenommenen Definition nur dann Bestandteil der AMNOG Population b, wenn gleichzeitig auch eine Vorbehandlung mit mindestens zwei der genannten weiteren konventionellen Wirkstoffe stattgefunden hat. Mit dieser zusätzlichen Einschränkung wird sichergestellt, dass die Patienten zulassungskonform mit Botulinumtoxin A behandelt wurden. Das Anwendungsgebiet von Botulinumtoxin (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) lautet wie folgt: „Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migränemedikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ [69]. Die Zulassung ist somit sowohl eingeschränkt auf Patienten mit chronischer Migräne als auch auf Patienten, die ohne Erfolg mit weiteren Prophylaktika vortherapiert sind. In die Studie DELIVER wurden die Einschlusskriterien so definiert, dass Botulinumtoxin als Vortherapie nur erlaubt war, wenn die Behandlung für die Patienten mit chronischer Migräne erfolgt und Botulinumtoxin die letzte versagte Therapie darstellte. Die vorgenommene Definition der AMNOG Population b (Ausschluss von Botulinumtoxin A aus den erforderlichen mindestens 2 versagten Vortherapien) gewährleistet zusätzlich, dass wenn Botulinumtoxin A eine Vortherapie war, diese nur dann eingesetzt wurde, wenn mindestens 2 andere erforderliche Vortherapien zur Migräneprophylaxen versagt hatten. Die Auswahl der erlaubten Vortherapien ist zudem in Übereinstimmung mit den Definitionen der jeweils entsprechenden Patientenpopulationen in den Nutzenbewertungen von Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460) [6, 11, 12]. Damit wird durch diese Festlegung zusätzlich eine möglichst gute Vergleichbarkeit zwischen den Studienergebnissen gewährleistet.

In den folgenden Tabellen Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 sind die demographischen Faktoren sowohl der FAS-Population der DELIVER-Studie als auch der bewertungsrelevanten AMNOG Population b gelistet.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Faktoren der FAS-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|--|---------------------|----------------------|----------------------|
| DELIVER FAS | | | |
| N | 299 | 293 | 298 |
| Alter (Jahre) | | | |
| MW \pm SD | 44,6 \pm 10,76 | 43,1 \pm 10,2 | 43,8 \pm 10,83 |
| Altersgruppe | | | |
| \leq 35 Jahre, n (%) | 58 (19,4) | 66 (22,5) | 69 (23,2) |
| $>$ 35 Jahre, n (%) | 241 (80,6) | 227 (77,5) | 229 (76,8) |
| Geschlecht | | | |
| m/w (%) | 22 (7,4)/277 (92,6) | 33 (11,3)/260 (88,7) | 35 (11,7)/263 (88,3) |
| Abstammung n (%) | | | |
| Weiß | 288 (96,3) | 281(95,9) | 285 (95,6) |
| Andere | - | - | 2 (0,7) |
| Unbekannt | 11 (3,7) | 12 (4,1) | 11 (3,7) |
| Region, n (%) | | | |
| Europa | 298 (99,7) | 290 (99,0) | 296 (99,3) |
| USA | 1 (0,3) | 3 (1,0) | 2 (0,7) |
| Größe (cm) | | | |
| MW \pm SD | 167,4 \pm 7,02 | 167,3 \pm 7,7 | 167 \pm 7,33 |
| Gewicht (kg) | | | |
| MW \pm SD | 70,7 \pm 13,41 | 70,8 \pm 14,86 | 69,9 \pm 14,07 |
| BMI | | | |
| MW \pm SD | 25,2 \pm 4,48 | 25,2 \pm 4,37 | 25 \pm 4,28 |
| BMI: Body Mass Index; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); w: weiblich | | | |

Die bewertungsrelevante Teilpopulation „AMNOG Population b“ macht 96,2 % der FAS-Population aus (Tabelle 4-34). Dementsprechend sind auch die Patientencharakteristika der beiden Population sehr ähnlich.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Faktoren, AMNOG Population b – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|--|---------------------|----------------------|----------------------|
| DELIVER AMNOG Population b | | | |
| N | 284 | 285 | 287 |
| Alter (Jahre) | | | |
| MW \pm SD | 44,4 \pm 10,79 | 43,2 \pm 10,17 | 43,8 \pm 10,86 |
| Altersgruppe | | | |
| \leq 35 Jahre, n (%) | 57 (20,1) | 62 (21,8) | 67 (23,3) |
| $>$ 35 Jahre, n (%) | 227 (79,9) | 223 (78,2) | 220 (76,7) |
| Geschlecht | | | |
| m/w (%) | 21 (7,4)/263 (92,6) | 32 (11,2)/253 (88,8) | 33 (11,5)/254 (88,5) |
| Abstammung n (%) | | | |
| Weiß | 276 (97,2) | 275 (96,5) | 279 (97,2) |
| Andere | - | - | 2 (0,7) |
| Unbekannt | 8 (2,8) | 10 (3,5) | 6 (2,1) |
| Region, n (%) | | | |
| Europa | 283 (99,6) | 282 (98,9) | 285 (99,3) |
| USA | 1 (0,4) | 3 (1,1) | 2 (0,7) |
| Größe (cm) | | | |
| MW \pm SD | 167,5 \pm 6,97 | 167,3 \pm 7,71 | 166,9 \pm 7,24 |
| Gewicht (kg) | | | |
| MW \pm SD | 70,8 \pm 13,41 | 71 \pm 14,97 | 69,6 \pm 13,93 |
| BMI | | | |
| MW \pm SD | 25,2 \pm 4,43 | 25,3 \pm 4,4 | 24,9 \pm 4,28 |
| BMI: Body Mass Index; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); w: weiblich | | | |

In der Studie DELIVER (AMNOG Population b) war der überwiegende Teil der Patienten weiblich (90 %), weiß (97,0 %) und in Europa beheimatet (99,3 %). Die Patienten waren im Mittel 43,8 Jahre alt und hatten einen mittleren Body Mass Index von 25,1.

In den folgenden Tabellen Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 sind die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika der Patienten in der DELIVER-Studie angegeben, und zwar sowohl für die gesamte FAS-Population als auch für die bewertungsrelevante AMNOG Population b.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika zur Baseline, FAS-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|--|-----------------------|-----------------------|---------------|
| DELIVER FAS | | | |
| N | 299 | 293 | 298 |
| Migränesubtyp^a | | | |
| EM, n (%) | 176 (58,9) | 186 (63,5) | 173 (58,1) |
| CM, n (%) | 123 (41,1) | 107 (36,5) | 125 (41,9) |
| Migränetage/Monat^b | | | |
| MW ±SD | 13,8 ± 5,6 | 13,7 ± 5,4 | 13,9 ± 5,7 |
| Migräneattacken/Monat^b | | | |
| MW ±SD | 11,0 ± 5,4 | 11,0 ± 5,8 | 11,4 ± 5,7 |
| Kopfschmerztag/Monat^b | | | |
| MW ±SD | 14,5 ± 5,6 | 14,4 ± 5,4 | 14,5 ± 5,8 |
| Kopfschmerzepisoden/Monat^b | | | |
| MW ±SD | 11,8 ± 5,8 | 11,7 ± 5,9 | 12,2 ± 6,2 |
| Alter bei Diagnose | | | |
| MW ±SD | 26,1 ±11,02 | 26,3 ±10,93 | 26,1 ±10,86 |
| Altersgruppe bei Diagnose | | | |
| ≤ 21 Jahre, n (%) | 113 (37,8) | 119 (40,6) | 114 (38,3) |
| > 21 Jahre, n (%) | 186 (62,2) | 174 (59,4) | 184 (61,7) |
| Krankheitsdauer seit Diagnose (Jahre) | | | |
| MW ±SD | 18,4 ±11,62 | 16,8 ±10,91 | 17,7 ±11,51 |
| Monatliche Tage mit Gebrauch von akuter Migränemedikation | | | |
| MW ±SD | 11,2 ± 5,5 | 11,0 ± 5,3 | 11,2 ± 5,9 |
| MMD mit Gebrauch von Akutmedikation | | | |
| MW ±SD | 12,7 ± 5,5 | 12,4 ± 5,4 | 12,5 ± 5,6 |
| Stratifizierungsgruppe (nach monatlichen Kopfschmerztagen) | | | |
| ≤ 14 MHD, n (%) | 176 (58,9) | 169 (57,7) | 172 (57,7) |
| > 14 MHD, n (%) | 123 (41,1) | 124 (42,3) | 126 (42,3) |
| Prozentualer Anteil an Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität | | | |
| MW ±SD | 47,1 ± 29,8 | 43,9 ± 28,4 | 40,4 ± 29,7 |
| Prozentualer Anteil an Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität | | | |
| MW ±SD | 44,2 ± 28,6 | 41,0 ± 27,0 | 38,5 ± 29,3 |
| Durchschnittliche Dauer der Migräneattacken [Stunden] | | | |
| MW ±SD | 15,6 ± 17,4 | 15,1 ± 14,0 | 14,5 ± 16,4 |

| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------|
| DELIVER FAS | | | |
| N | 299 | 293 | 298 |
| Durchschnittliche Dauer der Kopfschmerzepisoden [Stunden] | | | |
| MW ±SD | 14,8 ± 16,2 | 14,2 ± 12,4 | 14,0 ± 16,2 |
| Voll reversible Aurasymptome in der Vergangenheit | | | |
| nein, n (%) | 216 (72,2) | 202 (68,9) | 209 (70,1) |
| ja, n (%) | 83 (27,8) | 91 (31,1) | 89 (29,9) |
| Aurasymptome ohne Kopfschmerz in der Vergangenheit | | | |
| nein, n (%) | 281 (94,0) | 279 (95,2) | 284 (95,3) |
| ja, n (%) | 18 (6,0) | 14 (4,8) | 14 (4,7) |
| Migräne mit Diagnose MOH (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz) | | | |
| nein, n (%) | 261 (87,3) | 258 (88,1) | 261 (87,6) |
| ja, n (%) | 38 (12,7) | 35 (11,9) | 37 (12,4) |
| Erstes Auftreten der Migräne (Frauen) | | | |
| Vor der Menarche, n (%) | 50 (18,1) | 41 (15,8) | 44 (16,1) |
| Nach der Menarche, n (%) | 227 (81,9) | 219 (84,2) | 219 (83,3) |
| Erstes Auftreten der Migräne (Männer) | | | |
| Vor der Pubertät, n (%) | 10 (45,5) | 10 (30,3) | 11 (31,4) |
| Nach der Pubertät, n (%) | 12 (54,5) | 23 (69,7) | 24 (68,6) |
| Stand der Beginn der Migräne mit einem Ereignis in Zusammenhang? | | | |
| nein, n (%) | 269 (90,0) | 264 (90,1) | 273 (91,6) |
| ja, n (%) | 30 (10,0) | 29 (9,9) | 25 (8,4) |
| ^a Aktuelle Diagnose bei Studieneinschluss | | | |
| ^b Basierend auf Angaben im elektronischen Patiententagebuch | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; MMD: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetage); MHD: <i>monthly headache days</i> (monatliche Kopfschmerztag); MOH: <i>medication overuse headache</i> (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz); MW: Mittelwert; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung) | | | |

Die bewertungsrelevante Teilpopulation „AMNOG Population b“ macht 96,2 % der FAS-Population aus (Tabelle 4-34). Dementsprechend sind auch die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der beiden Population sehr ähnlich.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika zur Baseline, AMNOG Population b – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|--|-----------------------|-----------------------|---------------|
| DELIVER AMNOG Population b | | | |
| N | 284 | 285 | 287 |
| Migränesubtyp^a | | | |
| EM, n (%) | 169 (59,5) | 181 (63,5) | 167 (58,2) |
| CM, n (%) | 115 (40,5) | 104 (36,5) | 120 (41,8) |
| Migränetage/Monat^b | | | |
| MW ±SD | 13,8 ±5,65 | 13,7 ±5,47 | 13,9 ±5,8 |
| Migräneattacken/Monat^b | | | |
| MW ±SD | 11 ±5,48 | 11 ±5,88 | 11,4 ±5,8 |
| Kopfschmerztag/Monat^b | | | |
| MW ±SD | 14,5 ±5,68 | 14,4 ±5,48 | 14,5 ±5,87 |
| Kopfschmerzepisoden/Monat^b | | | |
| MW ±SD | 11,8 ±5,76 | 11,7 ±5,96 | 12,1 ±6,29 |
| Alter bei Diagnose | | | |
| MW ±SD | 26 ±10,97 | 26,5 ±10,94 | 26 ±10,95 |
| Altersgruppe bei Diagnose | | | |
| ≤ 21 Jahre, n (%) | 107 (37,7) | 114 (40,0) | 112 (39,0) |
| > 21 Jahre, n (%) | 177 (62,3) | 171 (60,0) | 175 (61,0) |
| Krankheitsdauer seit Diagnose (Jahre) | | | |
| MW ±SD | 18,4 ±11,74 | 16,7 ±10,77 | 17,8 ±11,57 |
| Monatliche Tage mit Gebrauch von akuter Migränemedikation | | | |
| MW ±SD | 11,2 ±5,51 | 11,1 ±5,3 | 11,2 ±6,01 |
| MMD mit Gebrauch von Akutmedikation | | | |
| MW ±SD | 12,7 ±5,53 | 12,4 ±5,43 | 12,5 ±5,68 |
| Stratifizierungsgruppe (nach monatlichen Kopfschmerztagen) | | | |
| ≤ 14 MHD, n (%) | 166 (58,5) | 165 (57,9) | 167 (58,2) |
| > 14 MHD, n (%) | 118 (41,5) | 120 (42,1) | 120 (41,8) |
| Prozentualer Anteil an Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität | | | |
| MW ±SD | 47,1 ±29,78 | 44,1 ±28,43 | 40,4 ±29,87 |
| Prozentualer Anteil an Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität | | | |
| MW ±SD | 44,1 ±28,41 | 41,2 ±27,01 | 38,5 ±29,36 |
| Durchschnittliche Dauer der Migräneattacken [Stunden] | | | |
| MW ±SD | 15,4 ±17,37 | 15,1 ±14,03 | 14,5 ±16,44 |

| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|--|-----------------------|-----------------------|---------------|
| DELIVER AMNOG Population b | | | |
| N | 284 | 285 | 287 |
| Durchschnittliche Dauer der Kopfschmerzepisoden [Stunden] | | | |
| MW ±SD | 14,6 ±16,1 | 14,2 ±12,42 | 14 ±16,27 |
| Voll reversible Aurasymptome in der Vergangenheit | | | |
| nein, n (%) | 205 (72,2) | 194 (68,1) | 201 (70,0) |
| ja, n (%) | 79 (27,8) | 91 (31,9) | 86 (30,0) |
| Aurasymptome ohne Kopfschmerz in der Vergangenheit | | | |
| nein, n (%) | 268 (94,4) | 271 (95,1) | 273 (95,1) |
| ja, n (%) | 16 (5,6) | 14 (4,9) | 14 (4,9) |
| Migräne mit Diagnose MOH (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz) | | | |
| nein, n (%) | 248 (87,3) | 250 (87,7) | 252 (87,8) |
| ja, n (%) | 36 (12,7) | 35 (12,3) | 35 (12,2) |
| Erstes Auftreten der Migräne (Frauen) | | | |
| Vor der Menarche, n (%) | 47 (17,9) | 38 (15,0) | 44 (17,3) |
| Nach der Menarche, n (%) | 216 (82,1) | 215 (85,0) | 210 (82,7) |
| Erstes Auftreten der Migräne (Männer) | | | |
| Vor der Pubertät, n (%) | 9 (42,9) | 9 (28,1) | 10 (30,3) |
| Nach der Pubertät, n (%) | 12 (57,1) | 23 (71,9) | 23 (69,7) |
| Stand der Beginn der Migräne mit einem Ereignis in Zusammenhang | | | |
| nein, n (%) | 255 (89,8) | 256 (89,8) | 264 (92,0) |
| ja, n (%) | 29 (10,2) | 29 (10,2) | 23 (8,0) |
| ^a Aktuelle Diagnose bei Studieneinschluss | | | |
| ^b Basierend auf Angaben im elektronischen Patiententagebuch | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; MMD: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetag); MHD: <i>monthly headache days</i> (monatliche Kopfschmerztage); MOH: <i>medication overuse headache</i> (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz); MW: Mittelwert; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung)) | | | |

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten der AMNOG Population b in der DELIVER-Studie hatten als Diagnose episodische Migräne (60,4 %), 39,6 % chronische Migräne. Im Mittel bestand die Migränediagnose seit 17,6 Jahren, knapp über 60 % der Patienten waren bei erstmaliger Diagnose über 21 Jahre alt. Die Patienten und Patientinnen erlitten in der Baseline-Erhebung im Durchschnitt 13,8 Migränetag pro Monat, eine Migräneattacke hielt im Mittel 15,99 Stunden an. 43,9 % der Attacken wurden von den Patienten in Bezug auf die Schmerzintensität als „schwer“ eingestuft.

4.3.1.2.1.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Durchführung der Studie DELIVER erfolgte in Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Russische Föderation, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich (UK) und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA). Mit Ausnahme der USA handelt es sich um europäische Länder. Tatsächlich wurden jedoch < 10 Patienten aus den USA in die Studie randomisiert, so dass es sich um eine fast ausschließlich europäische Studie handelt. Der Versorgungsstandard von Migränepatienten in den beteiligten Studienzentren wird als ähnlich erachtet. Zusätzlich erfüllen 96,2 % der Patienten ein Versagen von ≥ 2 Vortherapien der Wirkstoffe Propranolol/Metoprolol, Amitriptylin, Topiramat, Flunarizin und Botulinumtoxin, welche vom G-BA als in Deutschland „konventionelle“ Migräneprophylaktika bezeichnet wurden [1].

Der überwiegende Teil von Migränepatienten ist weiblich (s. Modul 3.2) und erkrankt in einem mittleren Lebensalter. Dies spiegelt sich auch in der in DELIVER eingeschlossenen Patientenpopulation wider. Der Einschluss von überwiegend weißen, weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von Mitte 40 lässt auf eine gute Übertragbarkeit auf die demographische Struktur der deutschen Bevölkerung schließen.

4.3.1.2.1.6 Elektronisches Patiententagebuch (*eDiary*)

Bei der Screening-Visite wird den Patienten ein elektronisches Patiententagebuch (*eDiary*) ausgehändigt, in welches der Patient vom Zeitpunkt des Screenings bis zum Ende der Studie täglich Einträge vornimmt. Bei der Screening-Visite wird der Patient durch das medizinische Personal in der Handhabung des *eDiary* geschult.

Der Inhalt des *eDiary* wurde auf Basis der wesentlichen Symptome und Charakteristika entwickelt, die zur Definition von Migräne herangezogen werden. Einträge im *eDiary* umfassen Informationen über Kopfschmerzcharakteristika (z.B. Schwere, Länge), Einnahme von Kopfschmerz-/Migränemedikation. Punkte zur Migräne bzw. zu Kopfschmerzen werden über eine ja/nein Antwort erfasst, der Schweregrad wird als mild, moderat oder schwer bewertet. Die Compliance des Patienten bei der Befüllung des *eDiary* wird während der Screening-Phase (28 – 30 Tage) überprüft und ist ein Kriterium für den Studieneinschluss.

An jedem Tag während der Studie bis zum Studienende ist der Patient aufgefordert, die Tagebuchdaten für die vorangegangenen 24 h zu dokumentieren. Der Patient soll jeweils angeben, ob er Kopfschmerzen hatte und wann diese begonnen und geendet haben. Weitere Informationen, die für die Definition einer Migräne benötigt werden (z. B. Schwere der Kopfschmerzen, Begleitsymptome und die Verwendung akuter Medikation), werden ebenfalls gesammelt.

Eine gute Compliance der Patienten beim Ausfüllen des Patiententagebuchs ist Voraussetzung für eine valide Auswertung der erfassten Daten. Tabelle 4-40 gibt Auskunft über die die Regeln zum Ersetzen fehlender Werte in Abhängigkeit davon, wie vollständig die Daten von den Patienten eingetragen wurden. Insgesamt wurde in der Studie ein hohe Compliance mit dem

elektronischen Patiententagebuch beobachtet. Für alle 4-Wochen-Zeiträume und für alle Behandlungsgruppen lagen für > 90 % der Patienten Daten für ≥ 21 Tage und für > 96 % für ≥ 14 Tage vor.

Tabelle 4-40: Regeln zum Ersetzen fehlender Werte im elektronischen Patiententagebuch

| Beschreibung | 4-Wochen Zeitraum | Anzahl an ausgefüllten Tagen im entsprechenden Zeitraum | |
|---|---------------------------------|---|-------------|
| | | 0 – 13 | 14 – 28 |
| Alle randomisierten Patienten | Baseline | „Prorating“ ^a | „Prorating“ |
| Patienten, die die Studie nicht aufgrund fehlender Wirksamkeit/einem unerwünschten Ereignis abbrechen | Woche 1 – 4 | Keine (fehlend) | „Prorating“ |
| Patienten, die die Studie nicht aufgrund fehlender Wirksamkeit/einem unerwünschten Ereignis abbrechen | 4-Wochen-Zeiträume nach Woche 4 | Keine (fehlend) | „Prorating“ |
| Patienten, die die Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abbrechen | Woche 1 – 4 | Gewichtung | „Prorating“ |
| Patienten, die die Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abbrechen | 4-Wochen-Zeiträume nach Woche 4 | Keine (fehlend) | „Prorating“ |
| Patienten, die die Studie aufgrund von einem unerwünschten Ereignis abbrechen | Woche 1 – 4 | Gewichtung | „Prorating“ |
| Patienten, die die Studie aufgrund von einem unerwünschten Ereignis abbrechen | 4-Wochen-Zeiträume nach Woche 4 | Keine (fehlend) | „Prorating“ |

^aIn der Praxis nicht zutreffend, weil die Patienten an 24 von 28 Tagen der Baseline-Periode Tagebucheinträge vorgenommen haben mussten, um die Einschlusskriterien der Studie zu erfüllen.

Unter „Prorating“ wird eine Ersetzungsstrategie verstanden, in der die beobachteten Raten auf Zeiträume mit fehlenden Werten hochgerechnet werden: Im vorliegenden Fall wird der Anteil der beobachteten Migränetage auf den entsprechenden 4-Wochen-Zeitraum hochgerechnet ($28 \cdot (\text{Berichtete Migränetage/Tage mit Tagebucheinträgen})$)

Eine „Gewichtung“ wird wie folgt vorgenommen: $28 \cdot (W \cdot X + (1-W) \cdot X_p)$ mit $W = \text{Tage mit Tagebucheinträgen}/13$, $X = \text{Berichtete Migränetage/Tage mit Tagebucheinträgen}$, $X_p = \text{vorangegangene monatliche Migränetage}/28$

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie DELIVER ist eine randomisierte kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen von Eptinezumab (100 mg und 300 mg) mit Placebo verglichen werden. Die Studienpopulation der Studie DELIVER ist definiert als Patienten mit einer Diagnose für chronische Migräne (CM) oder episodische Migräne (EM) in Übereinstimmung mit den ICHD-3-Leitlinien und mit Versagen von 2 – 4 verschiedenen medikamentösen Migräneprophylaxen in den vorangegangenen 10 Jahren. Die erlaubten Behandlungen in der Placebogruppe entsprechen einer sachgerechten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (Fragestellung b2). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach monatlichen Kopfschmerztagen (MHDs) zum Baseline-Zeitpunkt (≤ 14 MHDs/ > 14 MHDs). Die komplette Studiendauer von Screening-Visite bis zur Abschlussvisite beträgt ca. 76 Wochen und beinhaltet eine Screeningphase (28 – 30 Tage), eine placebokontrollierte Phase (24 Wochen) und eine Extensionsphase (48 Wochen). Der Patient erhält seine Studienmedikation (Eptinezumab oder Placebo) mit Beginn zur Baseline-Visite in einem Q12W-Dosierungsschema (einmal alle 12 Wochen).

Die Patienten wurden in der Studie DELIVER über einen vergleichbaren Zeitraum beobachtet. Für wesentliche Endpunkte liegen Daten nach 12 (je nach Endpunkt zu Woche 12 oder für den Zeitraum Woche 1 – 12) und nach 24 Wochen (je nach Endpunkt zu Woche 24 oder für den Zeitraum Woche 13 – 24) Behandlungsdauer vor. Unerwünschte Ereignisse wurden im randomisierten kontrollierten Setting über 24 Wochen erhoben. Die placebokontrollierte Phase war nach 24 Wochen planmäßig beendet, unterschiedliche Datenschnitte sind für die Studie nicht zu berücksichtigen. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 dargelegt.

Im Rahmen der systematischen Recherche wurde mit DELIVER die einzige direkt vergleichende Studie identifiziert, die zur Beantwortung von Fragestellung b2 geeignet ist. Eine Herausarbeitung relevanter Unterschiede zwischen verschiedenen Studien entfällt an dieser Stelle.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------|---|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie DELIVER ist eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen und die Geheimhaltung sichergestellt. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patient und Behandler verblindet waren, die Interventionen sind für die Patienten und Behandler nicht zu identifizieren. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig für alle Endpunkte. Details zur Studienmethodik sind in Anhang 4-E aufgeführt, es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie DELIVER als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil 1

| Studie | Mortalität | Morbidität | | | | | | | |
|---------|------------|--------------------|------------------------|---|--|---|------------------------|----------------------------|---|
| | | Migräne-tage/Monat | Migräne-attacken/Monat | Migräne-attacken mit schwerer Schmerzintensität | Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung | Tage mit Verwendung akuter Migräne-medikation/Monat | Kopfschmerz-tage/Monat | Kopfschmerz-episoden/Monat | Kopfschmerz-episoden mit schwerer Schmerzintensität |
| DELIVER | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

RCT: *Randomised Controlled Trial* (randomisierte kontrollierte Studie)

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teil 2

| Studie | Morbidität | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | Sicherheit/Verträglichkeit | |
|---------|-------------------------------|---|-------------------------------|--|----------|--|-------------------------------------|
| | Most bothersome Symptom (MBS) | Veränderung der Krankheits-schwere (PGIC) | Gesundheits-zustand EQ-5D-VAS | Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 | MSQ v2.1 | Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten und häufige Ereignisse) | Ereignisse von besonderem Interesse |
| DELIVER | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

HIT-6: Headache Impact Test 6; MBS: Most Bothersome Symptom; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; PGIC = Patient Global Impression of Change; RCT: *Randomised Controlled Trial* (randomisierte kontrollierte Studie)

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Mortalität

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| DELIVER | Mortalität war in der Studie DELIVER nicht als ein Wirksamkeitsendpunkt prädefiniert. Weder durch die Erkrankung Migräne noch durch die Interventionen (Eptinezumab und BSC) ist ein erhöhtes Mortalitätsrisiko innerhalb der Studie anzunehmen. Mortalität wird im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst als Dokumentation der Todesfälle, die während des Studienzeitraums aufgetreten sind. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG

Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial wird somit auch auf Endpunktbene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Mortalität | | | | | | |
|--|-----------------------|-----|---------------------|--|----------------|----------------|--------|
| | Studienarm | N | Todesfälle n (%) | Behandlungseffekt, Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | | | | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 0 | - | - | - | - |
| | Eptinezumab 300 mg | 285 | 0 | - | - | - | - |
| | BSC (Placebo) | 287 | 0 | - | - | - | - |
| BSC: Best Supportive Care; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko | | | | | | | |

In der Studie DELIVER sind keine Todesfälle aufgetreten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde mit DELIVER eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b,

Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.2 Migränetage/Monat– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Migränetage/Monat

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | <p>Die Anzahl an Migränetagen/Monat wurde in der Studie in verschiedenen Operationalisierungen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber dem Baselinewert • Patienten mit einer Reduktion der Migränetage um einen bestimmten Schwellenwert (Responder): <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 50\%$ - $\geq 75\%$ - 100% <p>Die Migränetage wurden durch die Patienten in ihrem elektronischen Patiententagebuch (eDiary) dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte durch den Patienten an jedem Tag während der Studie.</p> <p>Die Veränderung gegenüber dem Baselinewert wurde erfasst als der gemittelte Wert der monatlichen Migränetage über dem Zeitraum Woche 1 – 12 bzw. Woche 13 – 24 im Vergleich zu den monatlichen Migränetagen, die in der 28- bis 30-tägigen Baseline-Phase erhoben wurden. Die Veränderung gegenüber dem Baselinewert stellt einen kontinuierlichen Endpunkt dar, der über ein eingeschränktes Maximum-Likelihood basiertes MMRM-Modell analysiert wird.</p> <p>Die 50%- und 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs). Odds Ratios für den Behandlungseffekt von 100 mg und 300 mg im Vergleich zu Placebo wurden entsprechend dem statistischen Analyseplan über logistische Regression ermittelt. Für das Modellfitting wurde die Maximum-Likelihood-Methode verwendet. Das Modell enthält monatliche Migränetage zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierung (monatliche Kopfschmerztage zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren.</p> <p>Die 100%-Responder-Raten für das erste und das zweite 12-Wochen-Intervall wurden über den mittleren Responderstatus in den 4-Wochen-Intervallen bestimmt, d. h., dass beispielsweise ein Patient, der in Woche 1-4 und 5-8 eine 100%ige Response zeigt, nicht aber in Woche 9-12, eine Responderate von 0,67 zeigt (berechnet als $(1 + 1 + 0)/3$). Patienten mit fehlenden Werten wurden für das entsprechende Intervall als Non-Responder gewertet.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migränetage/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Die Compliance mit dem elektronischen Patiententagebuch war hoch (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.6), so dass hieraus ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotenzial resultiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Migränetage/Monat insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Migränetage/Monat für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Migränetage aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Reduktion der monatlichen Migränetage, Veränderung gegenüber Baseline | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----------|-------------|-------------------|---------------|---------------------------|------|-------------------------------|---------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | | Veränderung ggü. Baseline | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 284 (100,0) | 13,8 (5,65) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 284 (100,0) | 8,25 (6,43) | -4,7 (0,39) | -2,8 | 0,37 | [-3,5; -2,0] | <0,0001 | -0,6 | [-0,79; -0,46] |
| | | 13-24 | 273 (96,1) | 7,36 (6,43) | -5,4 (0,41) | -3,1 | 0,40 | [-3,9; -2,3] | <0,0001 | -0,7 | [-0,82; -0,49] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 285 (100,0) | 13,7 (5,47) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 285 (100,0) | 7,75 (6,51) | -5,2 (0,39) | -3,2 | 0,37 | [-3,9; -2,5] | <0,0001 | -0,7 | [-0,89; -0,56] |
| | | 13-24 | 278 (97,5) | 6,78 (6,51) | -6,0 (0,41) | -3,7 | 0,40 | [-4,5; -2,9] | <0,0001 | -0,8 | [-0,95; -0,62] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 13,9 (5,80) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 287 (100,0) | 11,1 (6,87) | -2,0 (0,40) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 (99,3) | 10,6 (6,87) | -2,3 (0,42) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind über ein MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion. Eine unstrukturierte Varianzstruktur wurde verwendet, um die Fehler auf Patientenebene zu modellieren.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Die Veränderung der monatlichen Migränetage von Baseline bis zu Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie DELIVER. Das Ergebnis für diesen Endpunkt ist für beide untersuchte Dosierungen (100 mg und 300 mg) statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Eptinezumab.

Die empfohlene Dosis von Eptinezumab beträgt 100 mg alle 12 Wochen [5]. Für diese Dosis wurde sowohl in den 12 Wochen nach der ersten Dosis (Woche 1 – 12) als auch in den 12 Wochen nach der zweiten Dosis (Woche 13 – 24) eine signifikante Reduktion ($p < 0,0001$) der monatlichen Migränetage um im Mittel $-2,8$ $[-3,5; -2,0]$ bzw. $-3,1$ $[-3,9; -2,3]$ beobachtet. Die klinische Relevanz dieses Effektes zeigt sich durch die Bewertung der Verbesserung anhand prädefinierter Responseschwellen (s. Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51) sowie an den berechneten standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g). Die Hedges' g -Werte liegen mit $-0,6$ $[-0,79; -0,46]$ und $-0,7$ $[-0,82; -0,49]$ vollständig außerhalb der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ [8].

Einige Patienten können von einer höheren Dosis von 300 mg profitieren [5]. Diese Dosis wurde in der Studie DELIVER ebenfalls untersucht. In dem 300 mg-Behandlungsarm konnten die monatlichen Migränetage im Mittel um $-3,2$ $[-3,9; -2,5]$ Tage in den ersten 12 Behandlungswochen und um $-3,7$ $[-4,5; -2,9]$ Tage in Woche 13 – 24 reduziert werden. Zu beiden Zeitpunkten war das Ergebnis mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant und mit Hedges' g -Werten von $-0,7$ $[-0,89; -0,56]$ sowie $-0,8$ $[-0,95; -0,62]$ von deutlicher Relevanz.

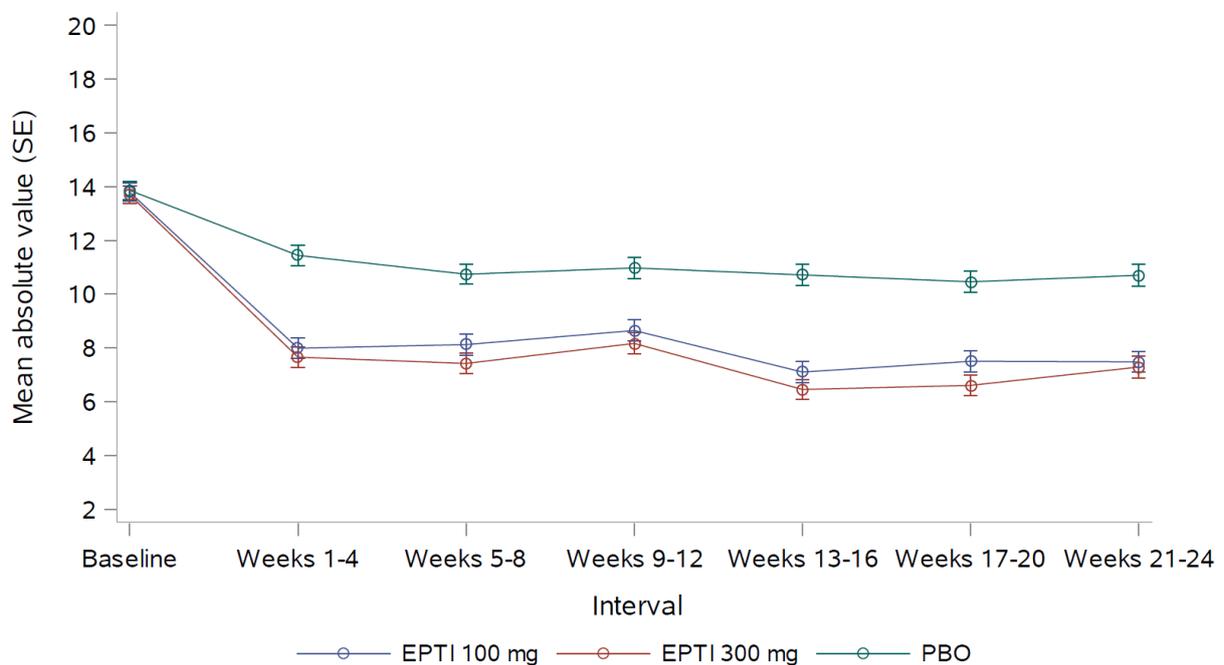


Abbildung 4-9: Migränetage/Monat; Werte über den Verlauf der Studie

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ | | | | | | | |
|---|---|-------|-----|-----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| OR [95 %-KI] | | | | | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 284 | 123 (43,3) | 5,07 [3,37; 7,77] | 3,27 [2,36; 4,53] | 30,1 [23,1; 37,0] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 273 | 147 (53,8) | 3,82 [2,67; 5,53] | 2,29 [1,81; 2,90] | 30,3 [22,6; 38,0] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 285 | 141 (49,5) | 6,48 [4,32; 9,92] | 3,74 [2,71; 5,14] | 36,2 [29,2; 43,2] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 278 | 164 (59,0) | 4,72 [3,29; 6,83] | 2,51 [1,99; 3,16] | 35,5 [27,9; 43,1] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 287 | 38 (13,2) | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 | 67 (23,5) | - | - | - | - |
| <p>Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs).</p> <p>Für Patienten mit einer Reduktion der Migränetage von mindestens 50 % bzw. mindestens 75 % wird erfasst, wie viele Patienten in dem betrachteten Zeitraum (Woche 1 – 12 oder Woche 13 – 24) eine entsprechende Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage erfahren haben.</p> <p>Beispiel:</p> $50\% \text{ Responder Status (Weeks 1 – 12)} = \begin{cases} 1, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{\text{Baseline}} \leq -0.5 \\ 0, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{\text{Baseline}} > -0.5, \end{cases}$ <p>OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren.</p> <p>Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.</p> <p>ave: averaged (gemittelt); BSC: Best Supportive Care; M: Monat; MHD: monthly headache day (monatliche Kopfschmerztag); MMD: monthly migraine day (monatliche Migränetage); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> | | | | | | | | |

Die Wahrscheinlichkeit, eine Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ zu erreichen, ist bei den mit Eptinezumab behandelten Patienten zu beiden Erhebungszeitpunkten und in beiden Dosisgruppen signifikant höher als in der BSC (Placebo)-Gruppe (jeweils $p < 0,0001$).

Unter Therapie mit der empfohlenen Dosierung von 100 mg erreichen in dem ersten 12-Wochen-Intervall 43,3 % der Patienten eine Reduktion ihrer monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$, im zweiten Dosierungsintervall sind es mit 53,8 % über die Hälfte der behandelten Patienten. Im Vergleich dazu wird eine entsprechende Verbesserung in der BSC (Placebo)-Gruppe nur

bei 13,2 bzw. 23,5 % der Patienten beobachtet. Aus den beobachteten Werten berechnen sich relative Risiken von 3,27 [2,36; 4,53] bzw. 2,29 [1,81; 2,90].

Für die höhere Dosierung von 300 mg Eptinezumab berechnen sich in der entsprechenden Responderanalyse (≥ 50 % Reduktion) relative Risiken von 3,74 [2,71; 5,14] bzw. 2,51 [1,99; 3,16].

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % | | | | | | | |
|---|---|-------|-----------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | |
| Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 284 | 47 (16,5) | 9,42 [4,26; 25,0] | 7,90 [3,44; 18,1] | 14,5 [9,83; 19,1] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 273 | 61 (22,3) | 4,06 [2,39; 7,19] | 3,35 [2,06; 5,44] | 15,7 [9,95; 21,4] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 285 | 54 (18,9) | 11,1 [5,07; 29,4] | 9,08 [3,98; 20,7] | 16,9 [12,0; 21,7] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 278 | 78 (28,1) | 5,53 [3,30; 9,70] | 4,21 [2,63; 6,76] | 21,4 [15,4; 27,4] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 287 | 6 (2,1) | - | - | - | |
| | | 13-24 | 285 | 19 (6,7) | - | - | - | |
| Die 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs). | | | | | | | | |
| OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet. | | | | | | | | |
| MMD: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetage); MHD: <i>monthly headache days</i> (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz | | | | | | | | |

Die Wahrscheinlichkeit, eine Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 % zu erreichen, ist bei den mit Eptinezumab behandelten Patienten zu beiden Erhebungszeitpunkten und in beiden Dosisgruppen signifikant höher als in der BSC (Placebo)-Gruppe (jeweils $p < 0,0001$). Unter Therapie mit der empfohlenen Dosierung von 100 mg erreichen in dem ersten 12-Wochen-Intervall 16,5 % der Patienten eine Reduktion ihrer monatlichen Migränetage um ≥ 75 %, im zweiten Dosierungsintervall sind es 22,3 % der behandelten Patienten. Im Vergleich dazu wird eine entsprechende Verbesserung in der BSC (Placebo)-Gruppe nur bei 2,1 bzw. 6,7 % der Patienten beobachtet. Aus den beobachteten Werten berechnen sich relative Risiken von 7,90 [3,44; 18,1] bzw. 3,35 [2,06; 5,44].

Für die höhere Dosierung von 300 mg Eptinezumab berechnen sich in der entsprechenden Responderanalyse (≥ 75 % Reduktion) relative Risiken von 9,08 [3,98; 20,7] und 4,21 [2,63; 6,76].

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um 100 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um 100 % | | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------|------|--------|-----------------------|------|----------|------------------|-----|
| | Beobachtungs- zeitraum | Eptinezumab 100 mg | | | Eptinezumab 300 mg | | | BSC (Placebo) | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | |
| DELIVER | | N | % | p-Wert | N | % | p-Wert | N | % |
| | Woche 1-12 | 284 | 6,3 | 0,0013 | 285 | 7,0 | < 0,0001 | 287 | 1,2 |
| | Woche 13-24 | 273 | 10,5 | 0,0007 | 278 | 13,6 | < 0,0001 | 285 | 3,3 |
| <p>Anmerkung: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten in der Analyse für das relevante Zeitintervall. Der p-Wert wurde für jede Eptinezumab-Gruppe über einen erweiterten CMH-Test separat berechnet, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor (MHDs zur Baseline ≤ 14/> 14). Die 100%-Responder-Rate für das jeweilige 12-Wochen-Intervall leitet sich von den mittleren 100%-Respondern in jeder der drei enthaltenen 4-Wochen-Intervallen ab. Wenn einer der Monate innerhalb des 12-Wochen-Intervalls einen fehlenden Wert für MMDs beinhaltet, wurde der Responderstatus als Non-Responder imputiert.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; CMH: Cochrane Mantel Haenszel; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; MHDs: <i>monthly headache days</i> (monatliche Kopfschmerztage); MMDs: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetage)</p> | | | | | | | | | |

Der Anteil an Patienten mit 100%iger Reduktion der monatlichen Migränetage war in den Eptinezumab Behandlungsgruppen signifikant ($p < 0,0001$) höher als in der BSC (Placebo)-Gruppe. Dabei waren die Werte für die 300 mg-Dosierung höher als für die 100 mg-Dosierung und es wurden höhere Ansprechraten in Woche 13 – 24 beobachtet als in Woche 1 – 12.

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population

| Reduktion der monatlichen Migränetage, Veränderung gegenüber Baseline | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 299 (100,0) | 13,8 (5,58) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 299 (100,0) | 8,33 (6,39) | -4,8 (0,37) | -2,7 | 0,36 | [-3,4; -2,0] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,78; -0,46] |
| | | 13-24 | 287 (96,0) | 7,47 (6,39) | -5,4 (0,39) | -3,0 | 0,39 | [-3,8; -2,2] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,80; -0,48] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 293 (100,0) | 13,7 (5,44) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 293 (100,0) | 7,74 (6,46) | -5,3 (0,37) | -3,2 | 0,36 | [-3,9; -2,5] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,89; -0,57] |
| | | 13-24 | 286 (97,6) | 6,78 (6,46) | -6,1 (0,39) | -3,7 | 0,39 | [-4,5; -3,0] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,95; -0,63] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 298 (100,0) | 13,9 (5,72) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 298 (100,0) | 11,1 (6,81) | -2,1 (0,38) | | | | | | |
| | | 13-24 | 295 (99,0) | 10,6 (6,81) | -2,4 (0,39) | | | | | | |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind über ein MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion. Eine unstrukturierte Varianzstruktur wurde verwendet, um die Fehler auf Patientenebene zu modellieren.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$, FAS-Population

| Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------|-----|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] p-Wert | |
| FAS-Population | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 277 | 115 (41,5) | 4,70 [3,08; 7,31] | 3,12 [2,22; 4,38] | 28,2 [21,1; 35,3] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 266 | 141 (53,0) | 3,57 [2,47; 5,21] | 2,19 [1,72; 2,79] | 28,8 [20,8; 36,7] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 260 | 131 (50,4) | 6,69 [4,39; 10,4] | 3,79 [2,72; 5,29] | 37,1 [29,7; 44,4] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 253 | 151 (59,7) | 4,68 [3,21; 6,88] | 2,46 [1,94; 3,12] | 35,5 [27,5; 43,4] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 263 | 35 (13,3) | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 260 | 63 (24,2) | - | - | - | - |

Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs).

Für Patienten mit einer Reduktion der Migränetage von mindestens 50 % bzw. mindestens 75 % wird erfasst, wie viele Patienten in dem betrachteten Zeitraum (Woche 1 – 12 oder Woche 13 – 24) eine entsprechende Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage erfahren haben.

Beispiel:

$$50\% \text{ Responder Status (Weeks 1 - 12)} = \begin{cases} 1, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{\text{Baseline}} \leq -0.5 \\ 0, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{\text{Baseline}} > -0.5, \end{cases}$$

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) als Faktoren.

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

BSC: *Best Supportive Care*; MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztag); MMD: *monthly migraine day* (monatliche Migränetage); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 %, FAS-Population

| Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % | | | | | | | | |
|---|-----------------------|-------|-----|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | |
| Studie | Behandlung s-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| FAS-Population | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 299 | 47 (15,7) | 9,19 [4,16; 24,3] | 7,74 [3,37; 17,8] | 13,7 [9,28; 18,1] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 287 | 61 (21,3) | 3,75 [2,23; 6,55] | 3,13 [1,94; 5,04] | 14,5 [8,94; 20,0] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 293 | 55 (18,8) | 11,4 [5,22; 30,1] | 9,33 [4,09; 21,3] | 16,8 [12,0; 21,5] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 286 | 79 (27,6) | 5,32 [3,20; 9,20] | 4,08 [2,57; 6,47] | 20,8 [14,9; 26,8] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 298 | 6 (2,0) | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 295 | 20 (6,8) | - | - | - | - |

Die 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs).

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

MMD: *monthly migraine days* (monatliche Migränetage); MHD: *monthly headache days* (monatliche Kopfschmerztag); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um 100 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um 100 % | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------|------|----------|-----------------------|------|----------|------------------|-----|--|
| | Beobachtungs- zeitraum | Eptinezumab 100 mg | | | Eptinezumab 300 mg | | | BSC (Placebo) | | |
| FAS-Population | | | | | | | | | | |
| DELIVER | | N | % | p-Wert | N | % | p-Wert | N | % | |
| | Woche 1-12 | 299 | 5,9 | < 0,0001 | 293 | 7,7 | < 0,0001 | 298 | 1,1 | |
| | Woche 13-24 | 287 | 10,1 | < 0,0001 | 286 | 14,1 | < 0,0001 | 295 | 3,2 | |

Anmerkung: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten in der Analyse für das relevante Zeitintervall. Der p-Wert wurde für jede Eptinezumab-Gruppe über einen erweiterten CMH-Test separat berechnet, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor (MHDs zur Baseline ≤ 14 / > 14). Die 100%-Responder-Rate für das jeweilige 12-Wochen-Intervall leitet sich von den mittleren 100%-Respondern in jeder der drei enthaltenen 4-Wochen-

Intervallen ab. Wenn einer der Monate innerhalb des 12-Wochen-Intervalls einen fehlenden Wert für MMDs beinhaltet, wurde der Responderstatus als Non-Responder imputiert.

BSC: *Best Supportive Care*; CMH: *Cochrane Mantel Haenszel*; FAS: *Full Analysis Set*; MHDs: *monthly headache days* (monatliche Kopfschmerzstage); MMDs: *monthly migraine days* (monatliche Migränetage)

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde mit DELIVER eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt Migränetage/Monat ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.3 Migräneattacken/Monat– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Migräneattacken/Monat

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | <p>Der Anteil an Patienten mit Migräneattacken wird über die Angaben im elektronischen Patiententagebuch der Patienten ermittelt.</p> <p>Die Anzahl an Migräneattacken/Monat wurde in der Studie DELIVER operationalisiert als Veränderung gegenüber dem Baselinewert. Eine Migräneattacke ist definiert als eine kontinuierlich berichtete Migräne mit einer maximalen Dauer von 72 Stunden.</p> <p>Die Veränderung der Migräneattacken ist in der Studie DELIVER als explorativer Endpunkt erhoben. Die Auswertung erfolgt analog zur Auswertung des primären Endpunkts der Studie, d. h. die Veränderung der monatlichen Migränetage im Verlauf der Studie (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2).</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migräneattacken/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Die Compliance mit dem elektronischen Patiententagebuch war hoch (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.6), so dass hieraus ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotenzial resultiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für Migräneattacken/Monat insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Migräneattacken/Monat für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Migräneattacken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Reduktion der monatlichen Migräneattacken, Veränderung gegenüber Baseline | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|-------------|--------------------------------------|--|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert Mittelwert (SD) | Veränderung ggü. Baseline LS-Means (SE) | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | | | Differenz. | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 284 (100,0) | 11,0 (5,48) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 284 (100,0) | 6,12 (5,18) | -4,4 (0,31) | -1,9 | 0,29 | [-2,5; -1,4] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,72; -0,39] |
| | | 13-24 | 273 (96,1) | 5,50 (5,18) | -5,0 (0,33) | -2,0 | 0,32 | [-2,6; -1,3] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,68; -0,35] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 285 (100,0) | 11,0 (5,88) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 285 (100,0) | 5,93 (5,43) | -4,6 (0,31) | -2,1 | 0,29 | [-2,7; -1,6] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,78; -0,45] |
| | | 13-24 | 278 (97,5) | 5,07 (5,43) | -5,4 (0,32) | -2,4 | 0,32 | [-3,0; -1,7] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,79; -0,45] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 11,4 (5,80) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 287 (100,0) | 8,29 (5,24) | -2,5 (0,31) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 (99,3) | 7,58 (5,24) | -3,0 (0,33) | - | - | - | - | - | - |
| <p>Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.</p> <p>Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24</p> | | | | | | | | | | | |

Die Reduktion der monatlichen Migräneattacken wird ergänzend zu der Reduktion der monatlichen Migränetage betrachtet. Die Anzahl der monatlichen Migräneattacken ist niedriger als die Migränetage, da Migräneattacken auch eine Dauer von > 1 Tag aufweisen können. Die Ergebnisse der beiden Auswertungen stimmen gut überein, auch für diesen zusätzlichen Endpunkt ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Eptinezumab.

Für die 100 mg-Dosierung zeigt sich im Vergleich zu BSC (Placebo) eine Reduktion der Migräneattacken um -1,9 in den ersten 12 Behandlungswochen und - 2,0 in den Wochen 13 – 24. Der Unterschied ist mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant und mit Hedges' $g = -0,6$ [-0,72; -0,39] bzw. -0,5 [-0,68; -0,35] auch von einer klinisch relevanten Größenordnung.

Für die 300 mg-Dosierungen werden Mittelwertdifferenzen von -2,1 [-2,7; -1,6] und -2,4 [-3,0; -1,7] berechnet, deren klinische Relevanz ebenfalls durch die zugehörigen Hedges' g bestätigt wird: -0,6 [-0,78; -0,45] und -0,6 [-0,79; -0,45].

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Migräneattacken/Monat der FAS-Population, Veränderung gegenüber dem Baselinewert

| Reduktion der monatlichen Migräneattacken, Veränderung gegenüber Baseline | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz. | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 299 (100,0) | 11,0 (5,44) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 299 (100,0) | 6,19 (5,14) | -4,3 (0,29) | -1,9 | 0,28 | [-2,5; -1,4] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,72; -0,39] |
| | | 13-24 | 287 (96,0) | 5,59 (5,14) | -4,9 (0,31) | -1,9 | 0,31 | [-2,5; -1,3] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,66; -0,34] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 293 (100,0) | 11,0 (5,84) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 293 (100,0) | 5,93 (5,39) | -4,6 (0,29) | -2,2 | 0,28 | [-2,7; -1,6] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,79; -0,47] |
| | | 13-24 | 286 (97,6) | 5,07 (5,39) | -5,4 (0,31) | -2,4 | 0,31 | [-3,0; -1,8] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,80; -0,47] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 298 (100,0) | 11,4 (5,74) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 298 (100,0) | 8,34 (5,23) | -2,4 (0,30) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 295 (99,0) | 7,60 (5,23) | -3,0 (0,31) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Die Ergebnisse der AMNOG Population b sind konsistent mit den Ergebnissen der FAS-Population der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde mit DELIVER eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt Migräneattacken/Monat ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.4 Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Intensität

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|--|
| DELIVER | Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität sind definiert als Migräneattacken, für die der Schweregrad als „schwer“ dokumentiert ist. Die entsprechende Information wird dem elektronischen Patiententagebuch entnommen. Der Anteil an Patienten mit Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität wird berechnet als der Prozentsatz an Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität bezogen auf die absolute Anzahl an Migräneattacken. Patienten ohne Migräneattacken gehen mit einer Rate von 0 in die Berechnung ein. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Die Compliance mit dem elektronischen Patiententagebuch war hoch (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.6), so dass hieraus ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotenzial resultiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Schmerzintensität insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Schmerzintensität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den prozentualen Anteil schwerer Migräneattacken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Prozentualer Anteil schwerer Migräneattacken | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|-------------|-----------------|---------------|-------------|-------------------------------|-------------|---------|--------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachtung | | Veränderung | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 284 (100,0) | 47,1 (29,8) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 284 (100,0) | 29,7 (33,7) | -17 (1,98) | -7,3 | 1,88 | [-11; -3,6] | 0,0001 | -0,3 | [-0,49; -0,16] |
| | | 13-24 | 273 (96,1) | 26,0 (33,7) | -20 (2,09) | -8,0 | 2,08 | [-12; -3,9] | 0,0001 | -0,3 | [-0,49; -0,16] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 285 (100,0) | 44,1 (28,4) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 285 (100,0) | 24,2 (31,3) | -21 (1,95) | -10,9 | 1,88 | [-15; -7,2] | <0,0001 | -0,5 | [-0,65; -0,32] |
| | | 13-24 | 278 (97,5) | 22,4 (31,3) | -22 (2,06) | -9,8 | 2,06 | [-14; -5,8] | <0,0001 | -0,4 | [-0,57; -0,24] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 40,4 (29,9) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 287 (100,0) | 33,0 (34,2) | -9,6 (2,01) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 (99,3) | 30,9 (34,2) | -12 (2,10) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Der Anteil an Migräneattacken, die von den Patienten als „schwer“ eingestuft wurde, lag in der Baseline-Phase bei ca. 40 %, in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe mit 47,1 % bzw. 44,1 % leicht höher. Sowohl in Woche 1 – 12 als auch in Woche 13 – 14 wurde der Anteil in den Eptinezumab-Gruppen deutlich reduziert (Abnahme um 15 – 22 Prozentpunkte), aber auch in der BSC (Placebo)-Gruppe war eine Abnahme um ca. 10 Prozentpunkte (8,1 – 12 Prozentpunkte) zu beobachten. Aus diesen Beobachtungen errechnet sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Eptinezumab.

Für die Reduktion des Anteils der Migräneattacken, die von den Patienten als „schwer“ eingestuft wird, zeigt sich für die 100 mg-Dosierung in Woche 1 – 12 eine Reduktion um 17 Prozentpunkte und in Woche 13 – 24 eine Reduktion um 20 Prozentpunkte, die Differenz zu BSC (Placebo) beträgt -7,3 [-11; -3,6] bzw. -8,0 [-12; -3,9] Punkte und ist für beide Beobachtungsintervalle statistisch signifikant ($p = 0,0001$). Jede Reduktion schwerer Migräneattacken ist als klinisch relevanter Effekt zu bewerten, das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g liegt mit [-0,49; -0,16] jedoch nicht vollständig außerhalb des allgemeinen allein auf statistischen Parametern beruhenden Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2].

Bei der höheren Dosierung von 300 mg zeigt sich in Woche 1 – 12 eine Reduktion der als „schwer“ eingestuften Migräneattacken um -21 Prozentpunkte sowie in Woche 13 – 24 eine Reduktion um -22 Prozentpunkte, was einem Unterschied zu BSC (Placebo) von -10,9 [-15; -7,2] bzw. -9,8 [-14; -5,8] entspricht. Diese Unterschiede sind nicht nur signifikant ($p < 0,0001$), sondern auch eindeutig klinisch relevant mit Hedges' g -Werten von -0,5 [-0,65; -0,32] und -0,4 [-0,57; -0,24].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität, FAS-Population

| Prozentualer Anteil schwerer Migräneattacken | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|-------------|-------------------------|---------------|-------------------------------|------|-------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachtung Veränderung | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 299 (100,0) | 47,1 (29,8) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 299 (100,0) | 29,2 (33,6) | -18 (1,87) | -7,7 | 1,84 | [-11; -4,1] | < 0,0001 | -0,3 | [-0,50; -0,18] |
| | | 13-24 | 287 (96,0) | 26,0 (33,6) | -20 (1,98) | -7,9 | 2,04 | [-12; -3,9] | 0,0001 | -0,3 | [-0,48; -0,16] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 293 (100,0) | 43,9 (28,4) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 293 (100,0) | 23,8 (31,3) | -21 (1,87) | -11,1 | 1,84 | [-15; -7,5] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,66; -0,33] |
| | | 13-24 | 286 (97,6) | 22,2 (31,3) | -22 (1,98) | -9,8 | 2,03 | [-14; -5,8] | < 0,0001 | -0,4 | [-0,56; -0,24] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 298 (100,0) | 40,4 (29,7) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 298 (100,0) | 33,0 (34,1) | -10 (1,91) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 295 (99,0) | 30,9 (34,1) | -13 (2,00) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde mit DELIVER eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert.

4.3.1.3.1.5 Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Patienten mit Migräne am Tag 1 nach erster Dosierung“

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|--|
| DELIVER | <p>Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung werden über die Angaben im elektronische Patiententagebuch der Patienten identifiziert.</p> <p>Der Anteil an Patienten mit Migräne am Tag nach der ersten Dosis wird über die Angaben im eDiary der Patienten für Tag 1 ermittelt. Für Tag 1 wird dem Patienten entsprechend eine Rate von 0 (keine Migräne am Tag 1) oder 100 (Migräne am Tag 1) zugewiesen.</p> <p>Für einen Patienten, der an Tag 1 keinen Tagebucheintrag vorgenommen hat, wird der Wert nach der folgenden Formel imputiert:</p> $100 * (\text{Number of MMDs Weeks 1-4} / 28)$ <p>Für Patienten, für die sowohl ein Tagebucheintrag an Tag 1 als auch ein Wert für die monatlichen Migränetage in Woche 1 – 4 fehlt, wird die Rate an Tag 1 als „fehlend“ gewertet.</p> <p>Der Endpunkt wird über einen erweiterten Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH-Test) analysiert, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor (MHDs zum Baseline-Zeitpunkt $\leq 14 / > 14$).</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnigesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Patienten mit Migräne am Tag 1 nach erster Dosierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Patienten mit Migräne am Tag 1 nach erster Dosierung | | | | | | | | |
|---------------------------|--|--------------------|------|---------------------------------------|--------------------|------|---------------------------------------|---------------|------|
| | Zeitpunkt | Eptinezumab 100 mg | | | Eptinezumab 300 mg | | | BSC (Placebo) | |
| | | N | % | p-Wert (Unterschied zu Placebo) | N | % | p-Wert (Unterschied zu Placebo) | N | % |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | |
| DELIVER | Baseline | 284 | 49,2 | | 285 | 48,9 | | 287 | 49,5 |
| | Infusion V2+1 | 284 | 26,1 | < 0,0001 | 285 | 24,7 | < 0,0001 | 287 | 43,7 |

Anmerkung: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten in der Analyse zu dem relevanten Zeitpunkt.
V2 = Visite 2, d. h. Baseline-Visite nach dem Screening, zu der die Studienmedikation verabreicht wurde
Der p-Wert wurde für jede Eptinezumab-Gruppe über einen erweiterten CMH-Test separat berechnet, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor (MHDs zur Baseline $\leq 14 / > 14$).
Der Baselinewert entspricht dem mittleren prozentualen Anteil an Patienten mit Migräne über die ersten 28 Tage. Der prozentuale Anteil an Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung ergibt sich aus vorhandenen Daten der elektronischen Patiententagebücher für Tag 1.
Wenn ein Patient an Tag 1 das eDiary nicht ausgefüllt hat, wird für diesen Patienten die Rate nach der folgenden Formel imputiert:
 $100 * (\text{Anzahl MMD in Woche } 1-4 / 28)$
In Fällen, wo ein Patient keinen Wert für den Zeitraum Woche 1 – 4 hat und keinen Eintrag an Tag 1, ist der Wert fehlend und wird nicht ersetzt.
BSC: Best Supportive Care; CMH: Cochrane Mantel Haenszel; FAS: Full Analysis Set; MHD: monthly headache days (monatliche Kopfschmerztage); MMD: monthly migraine days (monatliche Migränetage)

Am Tag nach Dosierung war der Anteil an Patienten mit einer Migräneattacke in den Eptinezumab-Behandlungsgruppen niedriger als in der BSC (Placebo)-Gruppe (um ca. 20 Prozentpunkte). Dieser Unterschied war für beide Eptinezumab-Dosierungen mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant. Das Ergebnis zeigt, dass Eptinezumab bereits an Tag 1 nach Therapiebeginn eine Wirksamkeit aufweist, ein Aspekt, der insofern große Bedeutung hat als dass ein später Wirkeintritt ein Kritikpunkt an konventionellen Migräneprophylaxen darstellt (s. Modul 3.2.2).

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Patienten mit Migräne am Tag 1 nach erster Dosierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

| Studie | Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung | | | | | | | | |
|-----------------------|--|--------------------|------|---------------------------------|--------------------|------|---------------------------------|---------------|------|
| | Zeitpunkt | Eptinezumab 100 mg | | | Eptinezumab 300 mg | | | BSC (Placebo) | |
| | | N | % | p-Wert (Unterschied zu Placebo) | N | % | p-Wert (Unterschied zu Placebo) | N | % |
| FAS-Population | | | | | | | | | |
| DELIVER | Baseline | 299 | 49,3 | | 293 | 49,0 | | 298 | 49,5 |
| | Infusion V2+1 | 299 | 27,2 | < 0,0001 | 293 | 24,4 | < 0,0001 | 298 | 43,7 |

Anmerkung: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten in der Analyse zu dem relevanten Zeitpunkt.
V2 = Visite 2, d. h. Baseline-Visite nach dem Screening, zu der die Studienmedikation verabreicht wurde
Der p-Wert wurde für jede Eptinezumab-Gruppe über einen erweiterten CMH-Test separat berechnet, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor (MHDs zur Baseline $\leq 14 / > 14$).
Der Baselinewert entspricht dem mittleren prozentualen Anteil an Patienten mit Migräne über die ersten 28 Tage. Der prozentuale Anteil an Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung ergibt sich aus vorhandenen Daten der elektronischen Patiententagebücher für Tag 1.
Wenn ein Patient an Tag 1 das eDiary nicht ausgefüllt hat, wird für diesen Patienten die Rate nach der folgenden Formel imputiert:
 $100 * (\text{Anzahl MMD in Woche 1-4} / 28)$
In Fällen, wo ein Patient keinen Wert für den Zeitraum Woche 1 – 4 hat und keinen Eintrag an Tag 1, ist der Wert fehlend und wird nicht ersetzt.
BSC: *Best Supportive Care*; CMH: Cochrane Mantel Haenszel; FAS: *Full Analysis Set*; MHD: *monthly headache days* (monatliche Kopfschmerztage); MMD: *monthly migraine days* (monatliche Migränetage)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde mit DELIVER eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b,

Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert.

4.3.1.3.1.6 Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat“

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| DELIVER | Die Verwendung von akuter Migränemedikation wurde in der Studie DELIVER über das elektronische Patiententagebuch erhoben. Bei jedem Ausfüllen wurden die Patienten gefragt, ob sie an dem Tag einen Wirkstoff der folgenden Gruppen verwendet hatten: Ergotamine, Triptane, Analgetika, Opioide oder Kombinationsanalgetika Ein Tag, an dem ein Patient angibt ein entsprechendes Arzneimittel eingesetzt zu haben, wird als Tag mit Verwendung akuter Migränemedikation gewertet. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich

keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Die Compliance mit dem elektronischen Patiententagebuch war hoch (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.6), so dass hieraus ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotenzial resultiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95% KI | p-Wert | Hedges' g | 95% KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 283 (100,0) | 11,2 (5,44) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 283 (100,0) | 6,44 (5,46) | -4,2 (0,36) | -2,6 | 0,33 | [-3,2; -1,9] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,82; -0,49] |
| | | 13-24 | 273 (96,5) | 5,82 (5,46) | -4,7 (0,38) | -3,0 | 0,37 | [-3,7; -2,3] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,85; -0,51] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 282 (100,0) | 11,1 (5,23) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 282 (100,0) | 5,98 (5,90) | -4,6 (0,35) | -3,0 | 0,33 | [-3,7; -2,3] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,92; -0,59] |
| | | 13-24 | 277 (98,2) | 5,34 (5,90) | -5,2 (0,37) | -3,5 | 0,37 | [-4,3; -2,8] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,97; -0,64] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 11,2 (6,01) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 287 (100,0) | 9,07 (6,63) | -1,6 (0,36) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 284 (99,0) | 8,84 (6,63) | -1,7 (0,38) | - | - | - | - | - | - |
| <p>Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.</p> <p>Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24</p> | | | | | | | | | | | |

Während der Baseline-Erhebung verwendeten die Patienten in allen Behandlungsgruppen an ca. 11 Tagen im Monat akute Migränemedikation. Durch die Behandlung mit Eptinezumab konnte diese Anzahl auf ca. die Hälfte reduziert werden (Reduktion auf 5,34 – 6,44 Tage im Monat je nach Dosierung und Beobachtungsintervall). In der BSC (Placebo)-Gruppe nahmen die Patienten auch während der Studie noch an ca. 9 Tagen (9,07 in Woche 1 – 12 und 8,84 in Woche 13 – 24) akute Migränemedikation ein. Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$ für beide Dosierungen und Beobachtungszeiten) zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Im Vergleich zu BSC (Placebo) nahmen die Patienten in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe im Mittel an -2,6 [-3,2; -1,9] Tagen (Woche 1 – 12) und -3,0 [-3,7; -2,3] Tagen (Woche 13 – 24) weniger akute Migränemedikation ein als in der BSC (Placebo)-Gruppe. Die zugehörigen Hedges' g liegen mit ihrem gesamten Konfidenzintervall deutlich unterhalb der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] [8]: -0,7 [-0,82; -0,49] und -0,7 [-0,85; -0,51], so dass die Reduktion der Akutmedikation unter Eptinezumab klinisch relevant ist.

Im 300 mg-Behandlungsarm zeigt sich im Vergleich zu BSC (Placebo) eine Mittelwertdifferenz von -3,0 [-3,7; -2,3] (Woche 1 – 12) bzw. -3,5 [-4,3; -2,8] (Woche 13 – 24). Die zugehörigen Hedges' g liegen auch hier mit ihrem gesamten Konfidenzintervall deutlich unterhalb der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] [8]: -0,8 [-0,92; -0,59] und -0,8 [-0,97; -0,64]. Die Reduktion der Verwendung akuter Migränemedikation unter Eptinezumab ist klinisch relevant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population

| Studie | Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|---------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------|-------------|-----------|--------|----------------|
| | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| | Behandlungsgruppe | Zeitraum m N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95% KI | p-Wert | Hedges' g | 95% KI | |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 298 (100,0) | 11,1 (5,41) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 298 (100,0) | 6,47 (5,41) | -4,1 (0,33) | -2,5 | 0,32 | [-3,2;-1,9] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,81; -0,49] |
| | | 13-24 | 287 (96,3) | 5,88 (5,41) | -4,6 (0,36) | -2,9 | 0,36 | [-3,6;-2,2] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,82; -0,50] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 290 (100,0) | 11,0 (5,23) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 290 (100,0) | 5,96 (5,83) | -4,6 (0,34) | -3,0 | 0,32 | [-3,6;-2,4] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,93; -0,61] |
| | | 13-24 | 285 (98,3) | 5,31 (5,83) | -5,2 (0,36) | -3,5 | 0,36 | [-4,2;-2,8] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,96; -0,64] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 298 (100,0) | 11,2 (5,93) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 298 (100,0) | 9,09 (6,56) | -1,6 (0,34) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 294 (98,7) | 8,78 (6,56) | -1,7 (0,36) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: least squares-Mittelwerte; SD: standard deviation (Standardabweichung); SE: standard error (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde mit DELIVER eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert.

4.3.1.3.1.7 Kopfschmerztage/Monat– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Kopfschmerztage/Monat

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|---|
| DELIVER | <p>Die Kopfschmerztage werden durch die Patienten in ihrem elektronischen Patiententagebuch (eDiary) dokumentiert. Die Dokumentation erfolgt durch den Patienten an jedem Tag während der Studie.</p> <p>Die Anzahl an Kopfschmerztagen/Monat wurde in der Studie in verschiedenen Operationalisierungen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber dem Baselinewert • Patienten mit einer Reduktion der Kopfschmerztage um einen bestimmten Schwellenwert (Responder) gegenüber dem Baselinewert: <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 50\%$ - $\geq 75\%$ - 100% <p>Die Veränderung gegenüber dem Baselinewert wird erfasst als der gemittelte Wert der monatlichen Kopfschmerztage über dem Zeitraum Woche 1 – 12 bzw. Woche 13 – 24 im Vergleich zu den monatlichen Kopfschmerztagen, die in der 28- bis 30-tägigen Baseline-Phase erhoben wurden.</p> <p>Für Patienten mit einer Reduktion der Kopfschmerztage von mindestens 50 % bzw. mindestens 75 % wird erfasst, wie viele Patienten in dem betrachteten Zeitraum (Woche 1 – 12 oder Woche 13 – 24) eine entsprechende Reduktion der mittleren monatlichen Kopfschmerztage im Vergleich zur Baseline erfahren haben.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kopfschmerztage/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisstgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Die Compliance mit dem elektronischen Patiententagebuch war hoch (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.6), so dass hieraus ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotenzial resultiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für Kopfschmerztage/Monat insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kopfschmerztage/Monat für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage, Veränderung gegenüber Baseline | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|-------------|-------------------|---------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 284 (100,0) | 14,5 (5,68) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 284 (100,0) | 8,86 (6,47) | -4,6 (0,40) | -2,7 | 0,37 | [-3,4; -1,9] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,76; -0,43] |
| | | 13-24 | 273 (96,1) | 7,66 (6,47) | -5,6 (0,41) | -3,2 | 0,40 | [-3,9; -2,4] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,83; -0,49] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 285 (100,0) | 14,4 (5,48) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 285 (100,0) | 8,44 (6,67) | -5,0 (0,39) | -3,0 | 0,37 | [-3,7; -2,3] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,84; -0,51] |
| | | 13-24 | 278 (97,5) | 7,21 (6,67) | -6,1 (0,41) | -3,7 | 0,40 | [-4,4; -2,9] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,93; -0,60] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 14,5 (5,87) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 287 (100,0) | 11,5 (6,96) | -2,0 (0,40) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 (99,3) | 10,9 (6,96) | -2,4 (0,42) | - | - | - | - | - | - |
| <p>Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.</p> <p>Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares-Mittelwerte</i>; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24</p> | | | | | | | | | | | |

Kopfschmerztag wurden in der Studie DELIVER analog zu den Migränetagen ausgewertet (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Sowohl in den 12 Wochen nach der ersten Dosierung (Woche 1 – 12) als auch in den 12 Wochen nach der zweiten Dosis (Woche 13 – 24) wurde durch die Behandlung mit 100 mg Eptinezumab eine signifikante Reduktion ($p < 0,0001$) der monatlichen Kopfschmerztag um im Mittel -2,7 [-3,4; -1,9] bzw. -3,2 [-3,9; -2,4] erreicht. Die klinische Relevanz dieses Effektes zeigt sich durch die Bewertung der Verbesserung anhand prädefinierter Responseschwellen (s. Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77) sowie an den berechneten standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g). Die Hedges' g-Werte liegen mit -0,6 [-0,76; -0,43] und -0,7 [-0,83; -0,49] vollständig außerhalb der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] [8]. Die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag unter 100 mg Eptinezumab ist klinisch relevant.

In dem 300 mg-Behandlungsarm konnten die monatlichen Kopfschmerztag im Mittel um -3,0 [-3,7; -2,3] Tage in den ersten 12 Behandlungswochen und um -3,7 [-4,4; -2,9] Tage in Woche 13 – 24 reduziert werden. Auch hier liegen die Hedges' g-Werte mit -0,7 [-0,84; -0,51] und -0,8 [-0,93; -0,60] vollständig außerhalb der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] [8]. Auch unter 300 mg Eptinezumab ist die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag klinisch relevant.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Kopfschmerztag/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag um $\geq 50\%$ | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|---------------|-----------|-----|--------|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeit- raum | Responder | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | | | N | n | (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 284 | 115 | (40,5) | 4,70 [3,11;7,24] | 3,14 [2,25;4,38] | 27,6 [20,7;34,5] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 273 | 143 | (52,4) | 3,43 [2,39;4,94] | 2,13 [1,69;2,69] | 27,8 [20,1;35,6] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 285 | 132 | (46,3) | 5,94 [3,94;9,13] | 3,59 [2,60;4,98] | 33,4 [26,5;40,4] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 278 | 163 | (58,6) | 4,41 [3,08;6,37] | 2,39 [1,90;2,99] | 34,1 [26,4;41,7] | < 0,0001 |
| | Placebo (BSC) | 1-12 | 287 | 37 | (12,9) | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 | 70 | (24,6) | - | - | - | - |

Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MHDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MHDs).

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MHDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MHD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztag); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Die Wahrscheinlichkeit, eine Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag um 50 % oder mehr zu erreichen, ist bei den mit Eptinezumab behandelten Patienten zu beiden Erhebungszeitpunkten und in beiden Dosisgruppen signifikant höher als in der BSC (Placebo)-Gruppe (jeweils mit $p < 0,0001$).

Für die empfohlene Dosierung von 100 mg erreichen in dem ersten 12-Wochen-Intervall 40,5 % der Patienten eine Reduktion ihrer monatlichen Kopfschmerztag um $\geq 50\%$, im zweiten Dosierungsintervall sind es mit 52,4 % über die Hälfte der behandelten Patienten. In der BSC (Placebo)-Gruppe wird eine entsprechende Response nur bei 12,9 bzw. 24,6 % der Patienten erreicht. Aus den beobachteten Werten berechnen sich relative Risiken von 3,14 [2,25; 4,38] bzw. 2,13 [1,69; 2,69]. Für die höhere Dosierung von 300 mg Eptinezumab berechnen sich in der entsprechenden Responderanalyse ($\geq 50\%$ Reduktion) relative Risiken von 3,59 [2,60; 4,98] bzw. 2,39 [1,90; 2,99]. Die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag um $\geq 50\%$ unter 100 mg und 300 mg Eptinezumab ist klinisch relevant.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Kopfschmerztag/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 75\%$ | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|----------|-----------|----|--------|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | Responder | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | | | N | n | (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 284 | 45 | (15,8) | 7,67 [3,60;18,9] | 6,48 [2,98;14,1] | 13,4 [8,80;18,0] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 273 | 56 | (20,5) | 3,46 [2,04;6,08] | 2,92 [1,80;4,72] | 13,5 [7,86;19,1] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 285 | 47 | (16,5) | 8,05 [3,80;19,9] | 6,78 [3,12;14,7] | 14,1 [9,39;18,7] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 278 | 74 | (26,6) | 4,88 [2,92;8,48] | 3,80 [2,39;6,04] | 19,6 [13,6;25,6] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 287 | 7 | (2,4) | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 | 20 | (7,0) | - | - | - | - |

Die 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MHDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MHDs).

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MHDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MHD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Die Wahrscheinlichkeit, eine Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um 75 % oder mehr zu erreichen, ist bei den mit Eptinezumab behandelten Patienten zu beiden Erhebungszeitpunkten und in beiden Dosisgruppen signifikant höher als in der BSC (Placebo)-Gruppe (jeweils $p < 0,0001$).

Für die empfohlene Dosierung von 100 mg erreichen in dem ersten 12-Wochen-Intervall 15,8 % der Patienten eine Reduktion ihrer monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 75\%$, im zweiten Dosierungsintervall sind es 20,5 % der behandelten Patienten. In der BSC (Placebo)-Gruppe wird eine entsprechende Response nur bei 2,4 bzw. 7,0 % der Patienten erreicht. Aus den beobachteten Werten berechnen sich relative Risiken von 6,48 [2,98; 14,1] bzw. 2,92 [1,80; 4,72]. Die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 75\%$ unter 100 mg Eptinezumab ist klinisch relevant.

Für die höhere Dosierung von 300 mg Eptinezumab berechnen sich in der entsprechenden Responderanalyse ($\geq 75\%$ Reduktion) relative Risiken von 6,78 [3,12; 14,7] und 3,80 [2,39; 6,04]. Die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 75\%$ unter 300 mg Eptinezumab ist klinisch relevant.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um 100 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um 100 % | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------|-----|--------|-----------------------|------|--------|------------------|-----|
| | Beobachtungs- zeitraum | Eptinezumab 100 mg | | | Eptinezumab 300 mg | | | BSC (Placebo) | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | |
| DELIVER | | N | % | p-Wert | N | % | p-Wert | N | % |
| | W1-12 | 284 | 4,3 | 0,020 | 285 | 5,5 | 0,0037 | 287 | 1,2 |
| | W13-24 | 273 | 9,3 | 0,0032 | 278 | 11,7 | 0,0001 | 285 | 3,3 |
| Anmerkung: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten in der Analyse für das relevante Zeitintervall. Der p-Wert wurde für jede Eptinezumab-Gruppe über einen erweiterten CMH-Test separat berechnet, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor (MHDs zur Baseline $\leq 14 / > 14$). Die 100%-Responder-Rate für das jeweilige 12-Wochen-Intervall leitet sich von den mittleren 100%-Respondern in jeder der drei enthaltenen 4-Wochen-Intervallen ab. Wenn einer der Monate innerhalb des 12-Wochen-Intervalls einen fehlenden Wert für MMDs beinhaltet, wurde der Responderstatus als Non-Responder imputiert. | | | | | | | | | |

Der Anteil an Patienten mit 100%iger Reduktion der monatlichen Migränetage war in den Eptinezumab Behandlungsgruppen signifikant höher als in der BSC (Placebo)-Gruppe. Dabei waren die Werte für die 300 mg-Dosierung höher als für die 100 mg-Dosierung, sowie wurden höhere Ansprechraten in Woche 13 – 24 beobachtet als in Woche 1 – 12. Die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um 100 % unter 100 mg und 300 mg Eptinezumab ist klinisch relevant.

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population

| Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage, Veränderung gegenüber Baseline | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----------|-------------|-------------------|---------------|-------------------------------|------|--------------|--------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 299 (100,0) | 14,5 (5,63) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 299 (100,0) | 8,96 (6,45) | -4,6 (0,37) | -2,6 | 0,36 | [-3,3; -1,9] | <,0001 | -0,6 | [-0,74; -0,42] |
| | | 13-24 | 287 (96,0) | 7,79 (6,45) | -5,6 (0,39) | -3,0 | 0,39 | [-3,8; -2,3] | <,0001 | -0,6 | [-0,80; -0,48] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 293 (100,0) | 14,4 (5,45) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 293 (100,0) | 8,44 (6,63) | -5,1 (0,37) | -3,0 | 0,36 | [-3,7; -2,3] | <,0001 | -0,7 | [-0,84; -0,52] |
| | | 13-24 | 286 (97,6) | 7,20 (6,63) | -6,2 (0,39) | -3,6 | 0,39 | [-4,4; -2,9] | <,0001 | -0,8 | [-0,93; -0,61] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 298 (100,0) | 14,5 (5,79) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 298 (100,0) | 11,6 (6,91) | -2,1 (0,38) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 295 (99,0) | 10,9 (6,91) | -2,6 (0,39) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmeestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: *Best Supportive Care*; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %, FAS-Population

| Studie | Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um ≥ 50 % | | | | | | | |
|--|--|---------------|-----|------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | Responder | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | Behandlungs- gruppe | Zeitrau- m | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| FAS-Population | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 299 | 118 (39,5) | 4,58 [3,05;7,01] | 3,09 [2,22;4,29] | 26,7 [20,0;33,4] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 287 | 145 (50,5) | 3,16 [2,22;4,52] | 2,04 [1,62;2,57] | 25,8 [18,2;33,4] | < 0,0001 |
| | EPTI 300 mg | 1-12 | 293 | 134 (45,7) | 5,87 [3,91;8,97] | 3,59 [2,60;4,95] | 33,0 [26,1;39,8] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 286 | 168 (58,7) | 4,39 [3,08;6,31] | 2,37 [1,90;2,96] | 34,0 [26,5;41,5] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 298 | 38 (12,8) | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 295 | 73 (24,7) | - | - | - | - |
| Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MHDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MHDs). | | | | | | | | |
| OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MHDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MHD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet. | | | | | | | | |
| MHD: <i>monthly headache day</i> (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz | | | | | | | | |

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 75 %, FAS-Population

| Studie | Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um ≥ 75 % | | | | | | | |
|-----------------------|--|----------|-----|-----------|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | Responder | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | Behandlungs- gruppe | Zeitraum | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| FAS-Population | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 299 | 45 (15,1) | 7,48 [3,52;18,5] | 6,34 [2,92;13,8] | 12,7 [8,30;17,1] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 287 | 56 (19,5) | 3,20 [1,91;5,57] | 2,73 [1,70;4,39] | 12,4 [6,95;17,8] | < 0,0001 |
| | EPTI 300 mg | 1-12 | 293 | 48 (16,4) | 8,29 [3,91;20,4] | 6,98 [3,22;15,1] | 14,0 [9,46;18,6] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 286 | 75 (26,2) | 4,70 [2,84;8,07] | 3,69 [2,34;5,81] | 19,1 [13,2;25,0] | < 0,0001 |

| Studie | Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um ≥ 75 % | | | | | | | |
|---------------|--|----------|----------|-------|-------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| | Responder | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | Behandlungs- gruppe | Zeitraum | N | n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| BSC (Placebo) | 1-12 | 298 | 7 (2,3) | - | - | - | - | |
| | 13-24 | 295 | 21 (7,1) | - | - | - | - | |

Die 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MHDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MHDs).

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MHDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MHD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um 100 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

| Studie | Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um 100 % | | | | | | | | |
|-----------------------|---|-----------------------|-----|--------|-----------------------|------|---------|------------------|-----|
| | Beobachtungs- zeitraum | Eptinezumab 100 mg | | | Eptinezumab 300 mg | | | BSC (Placebo) | |
| FAS-Population | | | | | | | | | |
| DELIVER | | N | % | p-Wert | N | % | p-Wert | N | % |
| | W1-12 | 299 | 4,1 | 0,0013 | 293 | 5,3 | 0,0001 | 298 | 1,1 |
| | W13-24 | 287 | 8,9 | 0,0002 | 286 | 11,6 | <0,0001 | 295 | 3,2 |

Anmerkung: N bezieht sich auf die Anzahl an Patienten in der Analyse für das relevante Zeitintervall. Der p-Wert wurde für jede Eptinezumab-Gruppe über einen erweiterten CMH-Test separat berechnet, adjustiert nach Stratifizierungsfaktor (MHDs zur Baseline ≤ 14 / > 14). Die 100%-Responder-Rate für das jeweilige 12-Wochen-Intervall leitet sich von den mittleren 100%-Respondern in jeder der drei enthaltenen 4-Wochen-Intervallen ab. Wenn einer der Monate innerhalb des 12-Wochen-Intervalls einen fehlenden Wert für MMDs beinhaltet, wurde der Responderstatus als Non-Responder imputiert.

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt Kopfschmerztage/Monat ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.8 Kopfschmerzepisoden/Monat– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Kopfschmerzepisoden/Monat

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|---|
| DELIVER | Die Anzahl an Kopfschmerzepisoden/Monat wurde in der Studie DELIVER operationalisiert als Veränderung gegenüber dem Baselinewert. Die Veränderung Kopfschmerzepisoden wurde in DELIVER als explorativer Endpunkt erhoben. Die Auswertung erfolgt analog zur Auswertung des primären Endpunkts der Studie (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2). |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kopfschmerzepisoden/Monat in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Die Compliance mit dem elektronischen Patiententagebuch war hoch (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.6), so dass hieraus ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotenzial resultiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für Kopfschmerzepisoden/Monat insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kopfschmerzepisoden/Monat für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Kopfschmerzepisoden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Reduktion der monatlichen Kopfschmerzepisoden | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 284 (100,0) | 11,8 (5,76) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 284 (100,0) | 6,72 (5,31) | -4,5 (0,32) | -1,9 | 0,30 | [-2,5; -1,3] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,70; -0,37] |
| | | 13-24 | 273 (96,1) | 5,79 (5,31) | -5,4 (0,34) | -2,0 | 0,33 | [-2,7; -1,4] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,68; -0,35] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 285 (100,0) | 11,7 (5,96) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 285 (100,0) | 6,49 (5,60) | -4,7 (0,32) | -2,1 | 0,30 | [-2,7; -1,5] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,74; -0,42] |
| | | 13-24 | 278 (97,5) | 5,46 (5,60) | -5,7 (0,33) | -2,3 | 0,33 | [-3,0; -1,7] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,75; -0,42] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 12,1 (6,29) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 287 (100,0) | 8,88 (5,50) | -2,6 (0,33) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 (99,3) | 7,92 (5,50) | -3,4 (0,34) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: *Best Supportive Care*; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Analog zur Erhebung von Migränetagen und Migräneepisoden wurden in der Studie DELIVER zusätzlich zu den monatlichen Kopfschmerztagen auch die monatlichen Kopfschmerzepisoden erfasst. Für beide Dosierungen und Beobachtungszeiträume ist das Ergebnis signifikant zugunsten der Behandlung mit Eptinezumab ($p < 0,0001$).

Bereits in den ersten 12 Wochen der Behandlung zeigt sich für die 100 mg-Dosierung ein Unterschied gegenüber BSC (Placebo) von -1,9 [-2,5; -1,3] Tagen pro Monat. Basierend auf der Berechnung von Hedges' g lässt sich für dieses Ergebnis eine klare klinische Relevanz ableiten: -0,5 [-0,70; -0,37].

Das Ergebnis für die 300 mg-Dosierung ist ähnlich, hier wurde in Woche 1 – 12 eine Differenz zu BSC (Placebo) von -2,1 [-2,7; -1,5] beobachtet und Hedges' g als -0,6 [-0,74; -0,42] berechnet. Damit ist auch unter 300 mg Eptinezumab die Reduktion der monatlichen Kopfschmerzepisoden klinisch relevant.

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Kopfschmerzepisoden/Monat, Veränderung gegenüber Baseline, FAS-Population

| Studie | Reduktion der monatlichen Kopfschmerzepisoden | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|----------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| | Behandlungs- gruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 299 (100,0) | 11,8 (5,76) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 299 (100,0) | 6,81 (5,28) | -4,4 (0,30) | -1,9 | 0,29 | [-2,5; -1,3] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,68; -0,36] |
| | | 13-24 | 287 (96,0) | 5,91 (5,28) | -5,3 (0,32) | -1,9 | 0,32 | [-2,5; -1,3] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,66; -0,33] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 293 (100,0) | 11,7 (5,91) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 293 (100,0) | 6,50 (5,56) | -4,7 (0,30) | -2,1 | 0,30 | [-2,7; -1,6] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,76; -0,43] |
| | | 13-24 | 286 (97,6) | 5,45 (5,56) | -5,7 (0,32) | -2,3 | 0,32 | [-2,9; -1,7] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,76; -0,43] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 298 (100,0) | 12,2 (6,23) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 298 (100,0) | 8,95 (5,49) | -2,5 (0,31) | | | | | | |
| | | 13-24 | 295 (99,0) | 7,95 (5,49) | -3,4 (0,32) | | | | | | |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: *Best Supportive Care*; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt Kopfschmerzepisoden/Monat ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.9 Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Intensität

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| DELIVER | <p>Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität ist definiert als Kopfschmerzepisoden, für die der Schweregrad als „schwer“ dokumentiert ist. Die entsprechende Information wird dem elektronischen Patiententagebuch entnommen.</p> <p>Der Anteil an Patienten mit Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität wird berechnet als der Prozentsatz an Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität bezogen auf die absolute Anzahl an Migräneattacken/Kopfschmerzepisoden. Patienten ohne Migräneattacken/Kopfschmerzepisoden gehen mit einer Rate von 0 in die Berechnung ein.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Schmerzintensität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Die Compliance mit dem elektronischen Patiententagebuch war hoch (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.6), so dass hieraus ebenfalls kein erhöhtes Verzerrungspotenzial resultiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Schmerzintensität insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Schmerzintensität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den prozentualen Anteil schwerer Kopfschmerzepisoden aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Prozentualer Anteil schwerer Kopfschmerzepisoden | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|-------------|-------------------------|---------------|-------------------------------|------|-------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachtung Veränderung | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 284 (100,0) | 44,1 (28,4) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 284 (100,0) | 28,4 (32,9) | -15 (1,92) | -6,9 | 1,82 | [-10; -3,3] | 0,0002 | -0,3 | [-0,48; -0,15] |
| | | 13-24 | 273 (96,1) | 25,1 (32,9) | -17 (2,04) | -7,9 | 2,03 | [-12; -3,9] | 0,0001 | -0,3 | [-0,49; -0,16] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 285 (100,0) | 41,2 (27,0) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 285 (100,0) | 22,8 (30,5) | -19 (1,89) | -10,5 | 1,81 | [-14; -6,9] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,65; -0,32] |
| | | 13-24 | 278 (97,5) | 21,5 (30,5) | -19 (2,01) | -9,7 | 2,02 | [-14; -5,7] | < 0,0001 | -0,4 | [-0,57; -0,24] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 38,5 (29,4) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 287 (100,0) | 31,7 (34,0) | -8,1 (1,95) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 285 (99,3) | 30,3 (34,0) | -9,6 (2,05) | - | - | - | - | - | - |
| <p>Patienten ohne Kopfschmerzepisoden wurden mit einer Rate von 0 eingeschlossen.</p> <p>Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.</p> <p>Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.</p> <p>N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24</p> | | | | | | | | | | | |

Der Anteil an Migräneattacken/Kopfschmerzepisoden, die von den Patienten als „schwer“ eingestuft wurde, lag in der Baseline-Phase bei ca. 40 %, (von 38,5 % in der BSC (Placebo)-Gruppe bis 44,1 % in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe). Sowohl in Woche 1 – 12 als auch in Woche 13 – 14 wurde der Anteil in den Eptinezumab-Gruppen deutlich reduziert (Abnahme um 15 – 19 Prozentpunkte), aber auch in der BSC (Placebo)-Gruppe war eine Abnahme zu beobachten, aber nur um < 10 Prozentpunkte (8,1 bzw. 9,6 Prozentpunkte). Aus diesen Beobachtungen errechnet sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Eptinezumab.

Für die Reduktion des Anteils der Migräneattacken, die von den Patienten als „schwer“ eingestuft wird, zeigt sich für die 100 mg-Dosierung in Woche 1 – 12 eine Reduktion um 15 Prozentpunkte und in Woche 13 – 24 eine Reduktion um 17 Prozentpunkte, die Differenz zu BSC (Placebo) beträgt -6,9 [-10; -3,3] bzw. -7,9 [-12; -3,9] Punkte und ist für beide Beobachtungsintervalle statistisch signifikant ($p = 0,0002$ und $p = 0,0001$). Jede Reduktion schwerer Kopfschmerzepisoden ist als klinisch relevanter Effekt zu bewerten, das Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g liegt mit [-0,49; -0,16] jedoch nicht vollständig außerhalb des allgemeinen allein auf statistischen Parametern beruhenden Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2].

Bei der höheren Dosierung von 300 mg zeigt sich in Woche 1 – 12 eine Reduktion der als „schwer“ eingestuften Migräneattacken um -19 Prozentpunkte sowie in Woche 13 – 24 eine Reduktion um ebenfalls -19 Prozentpunkte, was einem Unterschied zu BSC (Placebo) von -10,5 [-14; -6,9] bzw. -9,7 [-14; -5,7] entspricht. Diese Unterschiede sind nicht nur signifikant ($p < 0,0001$), sondern auch eindeutig klinisch relevant mit Hedges' g -Werten von -0,5 [-0,65; -0,32] und -0,4 [-0,57; -0,24].

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität, FAS-Population

| Studie | Prozentualer Anteil schwerer Kopfschmerzepisoden | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|----------|-------------|-----------------|---------------------------|-------------------------------|------|-------------|----------|-----------|----------------|
| | Beobachtung | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Mittelwert (SD) | Veränderung LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 299 (100,0) | 44,2 (28,6) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 299 (100,0) | 27,9 (32,8) | -16 (1,81) | -7,4 | 1,78 | [-11; -3,9] | < 0,0001 | -0,3 | [-0,50; -0,18] |
| | | 13-24 | 287 (96,0) | 25,1 (32,8) | -18 (1,93) | -7,8 | 1,99 | [-12; -3,9] | < 0,0001 | -0,3 | [-0,49; -0,16] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 293 (100,0) | 41,0 (27,0) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 293 (100,0) | 22,5 (30,5) | -19 (1,81) | -10,7 | 1,78 | [-14; -7,2] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,65; -0,33] |
| | | 13-24 | 286 (97,6) | 21,3 (30,5) | -20 (1,93) | -9,7 | 1,99 | [-14; -5,8] | < 0,0001 | -0,4 | [-0,57; -0,24] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 298 (100,0) | 38,5 (29,3) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 298 (100,0) | 31,7 (33,9) | -8,8 (1,85) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 295 (99,0) | 30,3 (33,9) | -10 (1,96) | - | - | - | - | - | - |

Patienten ohne Kopfschmerzepisoden wurden mit einer Rate von 0 eingeschlossen.
 Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.
 Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.
 N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde mit DELIVER eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert.

4.3.1.3.1.10 MBS (Most Bothersome Symptom) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von MBS

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | <p>Während der Screening-Visite befragt der Prüfarzt den Patienten nach dem Begleitsymptom, das den Patienten während der Migräne am meisten belastet. Die Patienten bewerten dieses Symptom zum Erhebungszeitpunkt auf einer 7-Punkte-Skala, die Werte von 1 („sehr viel besser“) bis 7 („sehr viel schlechter“) annehmen kann. Der MBS deckt folgende Bereiche ab: Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit, Geräuschempfindlichkeit, Bewusstseinsstrübung, Fatigue, Schmerzen bei Aktivität, Stimmungsschwankungen und andere.</p> <p>Der MBS wird zum ersten Mal zur Baseline erhoben, um festzustellen, welches Begleitsymptom den Patienten am meisten belastet. Weitere Erhebungszeitpunkte sind die Visite in Woche 12 und die Visite in Woche 24. Die Erhebung findet vor der Eptinezumab-Infusion statt.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Most Bothersome Symptom (MBS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Endpunkt Most Bothersome Symptom insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MBS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-93: Am stärksten belastendes Begleitsymptom zur Baselineerhebung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Most Bothersome Symptom | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| AMNOG Population b | | | | |
| N | | 281 | 283 | 282 |
| | | n (%) | n (%) | n (%) |
| DELIVER | Übelkeit | 43 (15,3) | 28 (9,9) | 47 (16,7) |
| | Erbrechen | 20 (7,1) | 25 (8,8) | 17 (6,0) |
| | Lichtempfindlichkeit | 38 (13,5) | 32 (11,3) | 33 (11,7) |
| | Geräuschempfindlichkeit | 21 (7,5) | 33 (11,7) | 31 (11,0) |
| | Bewusstseinstrübung | 32 (11,4) | 42 (14,8) | 31 (11,0) |
| | Fatigue | 46 (16,4) | 39 (13,8) | 34 (12,1) |
| | Schmerzen bei Aktivität | 66 (23,5) | 64 (22,6) | 72 (25,5) |
| | Stimmungsschwankungen | 10 (3,6) | 12 (4,2) | 12 (4,3) |
| | Andere | 5 (1,8) | 8 (2,8) | 5 (1,8) |

Die Patienten wurden zum Baseline-Zeitpunkt befragt, welches Begleitsymptom der Migräne sie am meisten belastet. Das bei dieser Erhebung am häufigsten genannte Symptom waren Schmerzen bei Aktivität. Weitere Symptome wie Übelkeit, Fatigue, Lichtempfindlichkeit, Geräuschempfindlichkeit oder Bewusstseinstrübung wurden jedoch auch häufig (von > 10 % der Patienten) benannt.

Tabelle 4-94: Veränderung in Bezug auf das am meisten belastende Begleitsymptom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Ergebnisse), Woche 12, AMNOG Population b

| Studie | Most Bothersome Symptom | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| AMNOG Population b | | | | |
| N | | 276 | 279 | 282 |
| | | n (%) | n (%) | n (%) |
| DELIVER | Sehr viel besser | 47 (17,0) | 57 (20,4) | 10 (3,5) |
| | Viel besser | 91 (33,0) | 95 (34,1) | 47 (16,7) |
| | Minimal besser | 71 (25,7) | 64 (22,9) | 67 (23,8) |
| | Keine Veränderung | 58 (21,0) | 57 (20,4) | 129 (45,7) |
| | Minimal schlechter | 6 (2,2) | 3 (1,1) | 17 (6,0) |

| Studie | Most Bothersome Symptom | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| AMNOG Population b | | | | |
| | Viel schlechter | 3 (1,1) | 2 (0,7) | 10 (3,5) |
| | Sehr viel schlechter | 0 | 1 (0,4) | 2 (0,7) |

Schon die deskriptiven Ergebnisse, die sich für die Verbesserung/Verschlechterung des am meisten belastenden Begleitsymptoms der Patientinnen und Patienten ergeben, zeigen, dass sich durch die Behandlung mit Eptinezumab eine Verbesserung eingestellt hat. Insgesamt haben in den Eptinezumab-Behandlungsgruppen insgesamt 6 Patienten von einer deutlichen Verschlechterung ihrer Symptome berichtet („viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“), in der BSC (Placebo)-Gruppe waren es 12. Bei einer Zusammenfassung der Kategorien „minimal schlechter“, „viel schlechter“, „sehr viel schlechter“ als Patienten mit Verschlechterung ergeben sich in den Gruppen 3,1 % in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe, 2,2 % in der Eptinezumab-Gruppe und 10,2 % in der BSC (Placebo)-Gruppe als Patienten mit entsprechendem Ereignis. Der Anteil an Patienten, die keine Veränderung wahrgenommen haben, war in der BSC (Placebo)-Gruppe mit 45,7 % deutlich höher als in den Eptinezumab-Behandlungsgruppen mit 21,0 % bzw. 20,4 %. Der Anteil an Patienten, bei denen das Symptom viel besser oder sehr viel besser war, war auf der anderen Seite in der BSC (Placebo)-Gruppe deutlich niedriger als in den Eptinezumab-Gruppen (16,7 % vs. 33,0/34,1 % und 3,5 % vs. 17,0/20,4 %).

Tabelle 4-95: Veränderung in Bezug auf das am meisten belastende Begleitsymptom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Ergebnisse), Woche 24, AMNOG Population b

| Studie | Most Bothersome Symptom | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| AMNOG Population b | | | | |
| | N | 265 | 271 | 272 |
| | | n (%) | n (%) | n (%) |
| DELIVER | Sehr viel besser | 53 (20,0) | 74 (27,3) | 12 (4,4) |
| | Viel besser | 86 (32,5) | 79 (29,2) | 52 (19,1) |
| | Minimal besser | 73 (27,5) | 67 (24,7) | 64 (23,5) |
| | Keine Veränderung | 47 (17,7) | 47 (17,3) | 120 (44,1) |
| | Minimal schlechter | 5 (1,9) | 3 (1,1) | 14 (5,1) |
| | Viel schlechter | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 7 (2,6) |
| | Sehr viel schlechter | 0 | 0 | 3 (1,1) |

Die deskriptiven Ergebnisse in Woche 24 stimmen mit den Beobachtungen in Woche 12 gut überein.

In der folgenden Tabelle 4-96 sind die Patienten mit Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung, die sich aus den Beobachtungen in der Studie ergeben, zusammenfassend für beide Erhebungszeitpunkte dargestellt. Die mit Eptinezumab behandelten Patienten zeigten zum überwiegenden Teil (75,7 % bis 81,2 %) eine Verbesserung des belastendsten Begleitsymptoms, in der BSC (Placebo)-Gruppe waren es 44,0 bzw. 47,1 % bei einem ähnlich großen Anteil, der keine Veränderung berichtete.

Tabelle 4-96: MBS: Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Most Bothersome Symptom | Eptinezumab 100 mg | | Eptinezumab 300 mg | | BSC (Placebo) | |
|---------------------------|--|-----------------------|------------|-----------------------|------------|---------------|------------|
| | | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Beobachtungszeitpunkt | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 |
| | N | 276 | 265 | 279 | 271 | 282 | 272 |
| | | n (%) | | n (%) | | n (%) | |
| | Verbesserung („Sehr viel besser“, „Viel besser“, „Minimal besser“) | 209 (75,7) | 212 (80,0) | 216 (77,4) | 220 (81,2) | 124 (44,0) | 128 (47,1) |
| | Keine Veränderung | 58 (21,0) | 47 (17,7) | 57 (20,4) | 47 (17,3) | 129 (45,7) | 120 (44,1) |
| | Verschlechterung („Minimal schlechter“, „Viel schlechter“, „Sehr viel schlechter“) | 9 (3,3) | 6 (2,3) | 6 (2,2) | 4 (1,5) | 29 (10,3) | 24 (8,8) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-97: Ergebnisse für MBS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Most bothersome Symptom (MBS) | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
|--|------------------------|----------------|-------------|--------------------|------------------|-------------------------------|------|---------------|----------|-----------|----------------|---|
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 277 (100,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 276 (99,6) | 2,62 (1,12) | 2,76 (0,10) | -0,9 | 0,09 | [-1,1; -0,68] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,94; -0,61] | |
| | | W24 | 265 (95,7) | 2,50 (1,08) | 2,68 (0,10) | -0,9 | 0,09 | [-1,1; -0,70] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,98; -0,64] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 281 (100,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 280 (99,6) | 2,51 (1,14) | 2,67 (0,10) | -1,0 | 0,09 | [-1,1; -0,77] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,0; -0,69] | |
| | | W24 | 272 (96,8) | 2,38 (1,12) | 2,56 (0,10) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,82] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,1; -0,76] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 282 (100,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 282 (100,0) | 3,48 (1,10) | 3,63 (0,10) | - | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 272 (96,5) | 3,39 (1,13) | 3,56 (0,10) | - | - | - | - | - | - | - |
| Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion. | | | | | | | | | | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i> -Mittelwerte; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); W12: Woche 12; W24: Woche 24 | | | | | | | | | | | | |

Die Patienten erreichten in den Eptinezumab-Behandlungsgruppen zu beiden Erhebungszeitpunkten einen mittleren Wert zwischen 2 und 3 Punkten, entsprechend einer Veränderung zwischen minimal besser und viel besser. Im Gegensatz dazu lag der Wert in der BSC-Gruppe im Mittel zwischen 3 und 4, was keiner Veränderung bis hin zu einer minimalen Verbesserung entspricht. Der mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen liegt in Woche 12 bei -0,9 [-1,1; -0,68] Punkten beim Vergleich der 100 mg-Gruppe und BSC, sowie -1,0 [-1,1; -0,77] Punkten beim entsprechenden Vergleich für die 300 mg-Dosierung. Die Konfidenzintervalle der zugehörigen Hedges' g-Werte liegen vollständig außerhalb der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] [8]: -0,8 [-0,94; -0,61] und -0,9 [-1,0; -0,69]. Die unter Eptinezumab erreichten Verbesserungen sind klinisch relevant.

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für MBS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population

| Studie | Most bothersome Symptom (MBS) | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|--|-------------------------------|-----------|-------------|-----------------|---------------|-------------------------------|------|---------------|----------|-----------|----------------|
| | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 290 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 289 (99,7) | 2,62 (1,12) | 2,78 (0,09) | -0,9 | 0,09 | [-1,1; -0,70] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,96; -0,63] |
| | | W24 | 277 (95,5) | 2,52 (1,07) | 2,71 (0,09) | -0,9 | 0,09 | [-1,1; -0,70] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,98; -0,65] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 288 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 287 (99,7) | 2,51 (1,13) | 2,68 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,80] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,1; -0,73] |
| | | W24 | 279 (96,9) | 2,38 (1,11) | 2,57 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,84] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,1; -0,78] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 293 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 293 (100,0) | 3,50 (1,10) | 3,66 (0,09) | | | | | | |
| | | W24 | 282 (96,2) | 3,40 (1,13) | 3,59 (0,09) | | | | | | |
| <p>Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); W12: Woche 12; W24: Woche 24</p> | | | | | | | | | | | |

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt MBS ergibt sich keine abweichende Einschätzung

4.3.1.3.1.11 PGIC (Patient Global Impression of Change) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Operationalisierung von PGIC

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| DELIVER | Die Patienten bewerten die Veränderung ihre Krankheitsschwere im Verlauf der Studie zum Erhebungszeitpunkt auf einer 7-Punkte-Skala, die Werte von 1 („sehr viel besser“) bis 7 („sehr viel schlechter“) annehmen kann. Der PGIC wird zum ersten Mal nach 4 Wochen erhoben, zu diesem Zeitpunkt werden die Patienten telefonisch kontaktiert. Weitere Erhebungszeitpunkte sind die Visite in Woche 12 und die Visite in Woche 24. Die Erhebung findet vor der Eptinezumab-Infusion statt. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den Bewertung der Veränderung des Migränezustandes nach PGIC insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-101: Patient Global Impression of Change (PGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Ergebnisse), Woche 12, AMNOG Population b

| Studie | Patient Global Impression of Change | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|---------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| AMNOG Population b | | | | |
| N | | 278 | 281 | 286 |
| | | N (%) | N (%) | N (%) |
| DELIVER | Sehr viel besser | 64 (23,0) | 69 (24,6) | 9 (3,1) |
| | Viel besser | 96 (34,5) | 104 (37,0) | 55 (19,2) |
| | Minimal besser | 66 (23,7) | 65 (23,1) | 75 (26,2) |

| Studie | Patient Global Impression of Change | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|---------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| AMNOG Population b | | | | |
| | Keine Veränderung | 45 (16,2) | 38 (13,5) | 110 (38,5) |
| | Minimal schlechter | 4 (1,4) | 3 (1,1) | 26 (9,1) |
| | Viel schlechter | 3 (1,1) | 0 | 8 (2,8) |
| | Sehr viel schlechter | 0 | 2 (0,7) | 3 (1,0) |

In der Studie DELIVER gab es nur wenige Patienten, denen es seit Studienbeginn viel oder sehr viel schlechter ging, davon waren 12 Patienten in der BSC-Gruppe, 3 Patienten in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe und 2 Patienten in der 300 mg-Eptinezumab-Gruppe. Wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei den Patienten mit keiner Veränderung beobachtet, sowie bei den Patienten mit der Wahrnehmung, dass ihre Migräne „viel besser“ oder „sehr viel besser“ war. Diese beobachteten Unterschiede waren in der Ausprägung so, dass es in der BSC (Placebo)-Gruppe deutlich mehr Patienten gab (38,5 % vs. 16,2/13,5 %), die keine Veränderung wahrgenommen haben und im Gegensatz dazu deutlich weniger Patienten mit der Einschätzung „viel besser“ (19,2 % vs. 34,5/37,0 %) und „sehr viel besser“ (3,1 % vs. 23,0/24,6 %).

Tabelle 4-102: Patient Global Impression of Change (PGIC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Ergebnisse), Woche 24, AMNOG Population b

| Studie | Patient Global Impression of Change | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
|---------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| AMNOG Population b | | | | |
| N | | 267 | 273 | 276 |
| | | N (%) | N (%) | N (%) |
| DELIVER | Sehr viel besser | 61 (22,8) | 89 (32,6) | 18 (6,5) |
| | Viel besser | 104 (39,0) | 86 (31,5) | 53 (19,2) |
| | Minimal besser | 66 (24,7) | 56 (20,5) | 84 (30,4) |
| | Keine Veränderung | 29 (10,9) | 39 (14,3) | 92 (33,3) |
| | Minimal schlechter | 5 (1,9) | 3 (1,1) | 16 (5,8) |
| | Viel schlechter | 2 (0,7) | 0 | 9 (3,3) |
| | Sehr viel schlechter | 0 | 0 | 4 (1,4) |

Die Ergebnisse in Woche 24 stimmen mit den Ergebnissen in Woche 12 sehr gut überein.

In der folgenden Tabelle 4-103 sind Patienten mit Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung ihrer Erkrankung, die sich aus den Beobachtungen in der Studie ergeben, noch einmal zusammenfassend für beide Erhebungszeitpunkte dargestellt. Die mit Eptinezumab behandelten Patienten zeigten zum überwiegenden Teil (> 80 %) eine Verbesserung der Erkrankung, in der BSC (Placebo)-Gruppe war es nur ungefähr die Hälfte der Patienten. Eine Verschlechterung wurde im Gegensatz dazu nur bei jeweils 1,1 – 2,5 % der mit

Eptinezumab behandelten Patienten beobachtet und bei 12,9 bzw. 10,5 % der Patienten in der BSC (Placebo)-Gruppe.

Tabelle 4-103: PGIC: Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Patient Global Impression of Change | Eptinezumab 100 mg | | Eptinezumab 300 mg | | BSC (Placebo) | |
|---------------------------|--|--------------------|------------|--------------------|------------|---------------|------------|
| | | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Beobachtungszeitpunkt | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 |
| | N | 278 | 267 | 281 | 273 | 286 | 276 |
| | | n (%) | | n (%) | | n (%) | |
| | Verbesserung („Sehr viel besser“, „Viel besser“, „Minimal besser“) | 226 (81,3) | 231 (86,5) | 238 (84,7) | 231 (84,6) | 139 (48,6) | 155 (56,2) |
| | Keine Veränderung | 45 (16,2) | 29 (10,9) | 38 (13,5) | 39 (14,3) | 110 (38,5) | 92 (33,3) |
| | Verschlechterung („Minimal schlechter“, „Viel schlechter“, „Sehr viel schlechter“) | 7 (2,5) | 7 (2,6) | 5 (1,8) | 3 (1,1) | 37 (12,9) | 29 (10,5) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-104: Ergebnisse für PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Patient Global Impression of Change (PGIC) | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|---|--------------------|-----------|-------------|-----------------|---------------|-------------------------------|------|---------------|----------|-----------|---------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 282 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W4 | 269 (95,4) | 2,35 (1,09) | 2,52 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,84] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,1; -0,81] |
| | | W12 | 278 (98,6) | 2,42 (1,12) | 2,59 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,83] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,1; -0,75] |
| | | W24 | 267 (94,7) | 2,32 (1,05) | 2,53 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,1; -0,78] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,1; -0,72] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 284 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W4 | 272 (95,8) | 2,33 (1,05) | 2,49 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,87] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,2; -0,84] |
| | | W12 | 282 (99,3) | 2,32 (1,09) | 2,49 (0,09) | -1,1 | 0,09 | [-1,3; -0,93] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,2; -0,84] |
| | | W24 | 274 (96,5) | 2,20 (1,08) | 2,40 (0,09) | -1,1 | 0,09 | [-1,3; -0,91] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,2; -0,84] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W4 | 274 (95,5) | 3,36 (1,03) | 3,54 (0,09) | - | - | - | - | - | - |
| | | W12 | 286 (99,7) | 3,44 (1,14) | 3,61 (0,09) | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 276 (96,2) | 3,28 (1,21) | 3,49 (0,09) | - | - | - | - | - | - |
| Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion. | | | | | | | | | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i> -Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); W4: Woche 4; W12: Woche 12; W24: Woche 24 | | | | | | | | | | | |

Die Patienten erreichten in den Eptinezumab-Behandlungsgruppen zu beiden Erhebungszeitpunkten einen mittleren Wert zwischen 2 und 3 Punkten, entsprechend einer Veränderung zwischen minimal besser und viel besser. Im Gegensatz dazu lag der Wert in der BSC-Gruppe im Mittel zwischen 3 und 4, was keiner Veränderung bis hin zu einer minimalen Verbesserung entspricht. Der mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen liegt in Woche 12 bei -1,0 [-1,2; -0,83] Punkten beim Vergleich der 100 mg-Gruppe und BSC, sowie -1,1 [-1,3; -0,93] Punkten beim entsprechenden Vergleich für die 300 mg-Dosierung. Die Konfidenzintervalle der zugehörigen Hedges' g-Werte liegen vollständig außerhalb des vom IQWiG verwendeten Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] [8]: -0,9 [-1,1; -0,75] und -1,0 [-1,2; -0,84]. Die Behandlung mit Eptinezumab führt zu klinisch relevanten Verbesserungen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-105: Ergebnisse für PGIC, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population

| Studie | Patient Global Impression of Change (PGIC) | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|-----------------------|--|----------------|-------------|-----------------|------------------|-------------------------------|------|---------------|----------|-----------|---------------|
| | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 296 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W4 | 283 (95,6) | 2,36 (1,09) | 2,52 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,82] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,1; -0,79] |
| | | W12 | 292 (98,6) | 2,42 (1,10) | 2,59 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,84] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,1; -0,76] |
| | | W24 | 280 (94,6) | 2,34 (1,05) | 2,54 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,1; -0,78] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,1; -0,72] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 291 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W4 | 278 (95,5) | 2,34 (1,05) | 2,49 (0,09) | -1,0 | 0,09 | [-1,2; -0,85] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,1; -0,82] |
| | | W12 | 289 (99,3) | 2,32 (1,09) | 2,48 (0,09) | -1,1 | 0,09 | [-1,3; -0,94] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,2; -0,86] |
| | | W24 | 281 (96,6) | 2,20 (1,08) | 2,39 (0,09) | -1,1 | 0,09 | [-1,3; -0,93] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,2; -0,86] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 298 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W4 | 284 (95,3) | 3,36 (1,03) | 3,51 (0,09) | - | - | - | - | - | - |
| | | W12 | 297 (99,7) | 3,45 (1,14) | 3,60 (0,09) | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 286 (96,0) | 3,29 (1,21) | 3,49 (0,09) | - | - | - | - | - | - |

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); W4: Woche 4; W12: Woche 12; W24: Woche 24

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt PGIC ergibt sich keine abweichende Einschätzung

4.3.1.3.1.12EQ-5D VAS (Gesundheitszustand) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von EQ-5D VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | <p>Der Gesundheitszustand wird in der Studie DELIVER präspezifiziert mit der VAS (visuelle Analogskala) des EQ-5D-5L-Messinstruments erfasst. Es handelt sich um eine Bewertung des Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst und ist damit von unmittelbarer Patientenrelevanz. Die VAS umfasst einen Wertebereich von 0 Punkten (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis zu 100 Punkten (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).</p> <p>Die visuelle Analogskala des EQ-5D wird zum Baseline-Zeitpunkt vor der ersten Infusion und bei den Visiten in Woche 12 und 24 ebenfalls vor der Infusion mit Eptinezumab erfasst. Zwischen diesen Visiten erfolgt zusätzlich eine Erhebung in den Wochen 4, 8, 16 und 20, zu diesen Zeitpunkten werden die Patienten telefonisch kontaktiert.</p> <p>Für die EQ-5D VAS wird die Veränderung gegenüber dem Baselinewert ausgewertet und eine Responderanalyse durchgeführt. Als Responsekriterium wird eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte definiert.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisstesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Erhebung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D VAS insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-108: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|---|------------------------|---------------------------|-------------|-----------------|------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|--------------|
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 262 (100,0) | 76,0 (19,0) | | | | | | | |
| | | 4 | 252 (96,2) | 79,1 (18,3) | 1,79 (1,43) | 4,6 | 1,48 | [1,74; 7,55] | 0,0017 | 0,3 | [0,10; 0,45] |
| | | 8 | 254 (96,9) | 78,2 (20,1) | 0,65 (1,52) | 3,5 | 1,63 | [0,31; 6,72] | 0,0316 | 0,2 | [0,02; 0,36] |
| | | 12 | 258 (98,5) | 79,6 (18,2) | 2,29 (1,47) | 5,2 | 1,55 | [2,20; 8,29] | 0,0008 | 0,3 | [0,12; 0,46] |
| | | 16 | 252 (96,2) | 80,9 (18,8) | 3,24 (1,49) | 5,5 | 1,58 | [2,45; 8,63] | 0,0005 | 0,3 | [0,14; 0,48] |
| | | 20 | 246 (93,9) | 80,9 (17,0) | 2,99 (1,54) | 6,1 | 1,66 | [2,88; 9,39] | 0,0002 | 0,3 | [0,15; 0,50] |
| | | 24 | 247 (94,3) | 79,8 (17,8) | 2,26 (1,46) | 4,7 | 1,51 | [1,74; 7,66] | 0,0019 | 0,3 | [0,10; 0,45] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 276 (100,0) | 74,6 (20,5) | | | | | | | |
| | | 4 | 266 (96,4) | 78,9 (18,8) | 2,15 (1,39) | 5,0 | 1,46 | [2,14; 7,87] | 0,0006 | 0,3 | [0,13; 0,47] |
| | | 8 | 267 (96,7) | 80,5 (19,8) | 3,52 (1,47) | 6,4 | 1,61 | [3,22; 9,54] | < 0,0001 | 0,3 | [0,17; 0,51] |
| | | 12 | 274 (99,3) | 81,3 (18,8) | 4,35 (1,43) | 7,3 | 1,53 | [4,30; 10,3] | < 0,0001 | 0,4 | [0,24; 0,57] |
| | | 16 | 263 (95,3) | 81,6 (19,1) | 4,38 (1,45) | 6,7 | 1,56 | [3,63; 9,74] | < 0,0001 | 0,4 | [0,20; 0,54] |
| | | 20 | 262 (94,9) | 79,8 (21,1) | 2,51 (1,49) | 5,6 | 1,63 | [2,44; 8,85] | 0,0006 | 0,3 | [0,13; 0,47] |
| BSC (Placebo) | Baseline | 276 (100,0) | 73,9 (20,6) | | | | | | | | |
| | 4 | 266 (96,4) | 73,7 (19,7) | -2,9 (1,42) | - | - | - | - | - | - | |
| | 8 | 266 (96,4) | 74,0 (21,4) | -2,9 (1,50) | - | - | - | - | - | - | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|---|-------------------------|---------------------------|-------------|-----------------|------------------|-------------------------------|----|---------|--------|-----------|---------|
| Studie | Behandlungs- -gruppe | Zeit- punkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | | | | | | | | | | | |
| | 16 | 267 (96,7) | 74,5 (21,7) | -2,3 (1,47) | - | - | - | - | - | - | |
| | 20 | 263 (95,3) | 73,7 (22,2) | -3,1 (1,51) | - | - | - | - | - | - | |
| | 24 | 266 (96,4) | 74,0 (21,5) | -2,4 (1,43) | - | - | - | - | - | - | |

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline $\leq 14 / > 14$) und Behandlung als Faktoren, Baseline EQ-5D-5L VAS-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler)

Die Patienten, die mit Eptinezumab behandelt wurden, zeigten mittlere Verbesserungen ihres EQ-5D-VAS-Wertes zu Woche 12 und zu Woche 24: Zu Woche 12 verbesserten sich die Patienten im Mittel um 2,29 (100 mg Eptinezumab) bzw. 4,35 (300 mg Eptinezumab) und zu Woche 24 um 2,26 (100 mg Eptinezumab) bzw. 5,38 (300 mg Eptinezumab) Punkte. Im Gegensatz dazu verschlechterten sich die Patienten in der BSC (Placebo)-Gruppe um -3,0 Punkte (Woche 12) und -2,4 Punkte (Woche 24). Aus diesen Beobachtungen ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Eptinezumab. Die beobachtete Mittelwertdifferenz zu Woche 12 beträgt 5,2 [2,20; 8,29] ($p = 0,0008$) für die 100 mg-Dosierung und 7,3 [4,30; 10,3] ($p < 0,0001$) für die 300 mg-Dosierung von Eptinezumab. Das berechnete Hedges' g der höheren Dosierung liegt dabei mit seinem Konfidenzintervall vollständig unterhalb der vom IQWiG verwendeten Irrelevanzschwelle von [-0,2; 0,2] [8]: 0,4 [0,24; 0,57]. Der unter Eptinezumab beobachtete Effekt ist klinisch relevant.

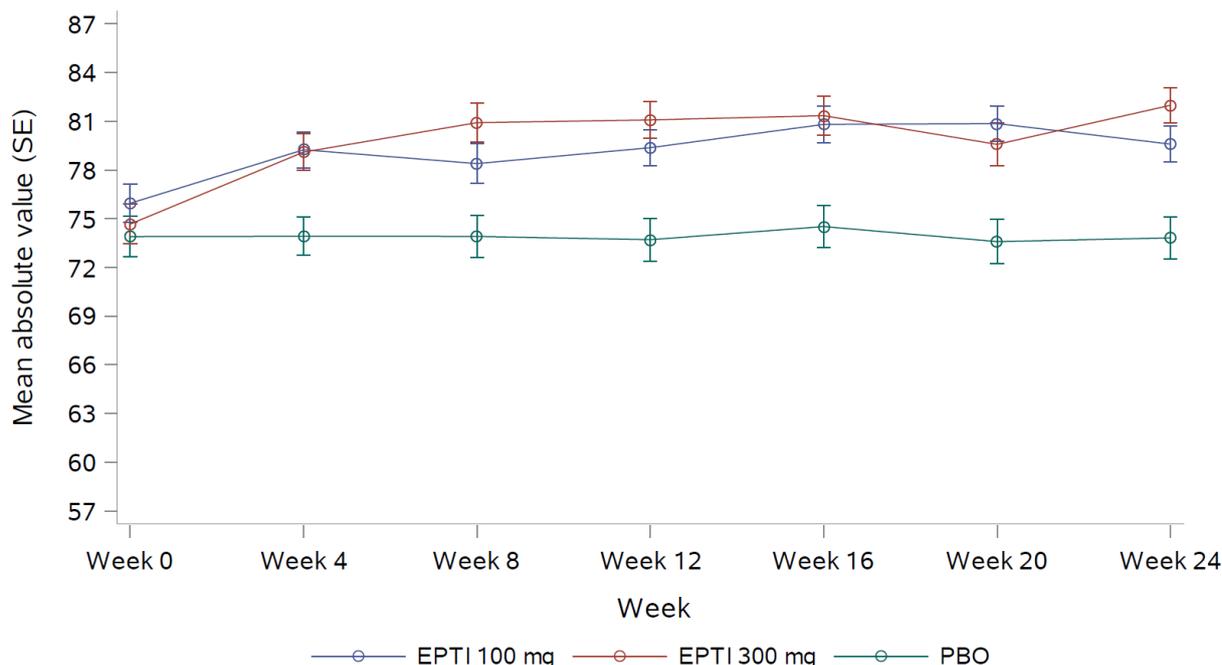


Abbildung 4-10: EQ-5D VAS; Werte über den Verlauf der Studie

Tabelle 4-109: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | EQ-5D VAS – Responderanalysen | | | | | | | |
|---------------------------|-------------------------------|-------|-----|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------|
| | Eptinezumab vs, BSC (Placebo) | | | | | | | |
| | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 4 | 262 | 47 (17,9) | 1,69 [0,99; 2,93] | 1,25 [0,85; 1,83] | 3,45 [-2,8; 9,68] | 0,0545 |
| | | 8 | 262 | 62 (23,7) | 1,57 [0,96; 2,57] | 1,17 [0,85; 1,61] | 3,37 [-3,6; 10,4] | 0,0722 |
| | | 12 | 262 | 59 (22,5) | 1,53 [0,93; 2,56] | 1,13 [0,82; 1,57] | 2,59 [-4,3; 9,50] | 0,0969 |
| | | 16 | 262 | 70 (26,7) | 2,11 [1,30; 3,46] | 1,37 [1,00; 1,87] | 7,15 [0,04; 14,3] | 0,0025 |
| | | 20 | 262 | 62 (23,7) | 1,36 [0,84; 2,19] | 1,09 [0,80; 1,49] | 1,92 [-5,2; 9,01] | 0,2088 |
| | | 24 | 262 | 56 (21,4) | 1,12 [0,68; 1,83] | 0,96 [0,70; 1,32] | -1,1 [-8,1; 5,90] | 0,6615 |
| | Eptinezumab 300 mg | 4 | 275 | 58 (21,1) | 1,95 [1,16; 3,32] | 1,46 [1,01; 2,10] | 6,60 [0,23; 13,0] | 0,0119 |
| | | 8 | 275 | 75 (27,3) | 1,82 [1,13; 2,96] | 1,35 [0,99; 1,82] | 6,98 [-0,10; 14,1] | 0,0137 |

| Studie | EQ-5D VAS – Responderanalysen | | | | | | | |
|--------|-------------------------------|-------|-----|--------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| | Eptinezumab vs, BSC (Placebo) | | | | | | | |
| | Behandlungs- arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| | | 12 | 275 | 75 (27,3) | 1,96 [1,20; 3,24] | 1,37 [1,01; 1,86] | 7,35 [0,28; 14,4] | 0,0071 |
| | | 16 | 275 | 74 (26,9) | 1,90 [1,17; 3,11] | 1,38 [1,01; 1,87] | 7,34 [0,32; 14,4] | 0,0090 |
| | | 20 | 275 | 73 (26,5) | 1,50 [0,94; 2,39] | 1,22 [0,91; 1,65] | 4,81 [-2,3; 11,9] | 0,0896 |
| | | 24 | 275 | 81 (29,5) | 1,84 [1,15; 2,96] | 1,32 [0,99; 1,75] | 6,99 [-0,31; 14,3] | 0,0110 |
| | BSC (Placebo) | 4 | 276 | 40 (14,5) | - | - | - | - |
| | | 8 | 276 | 56 (20,3) | - | - | - | - |
| | | 12 | 276 | 55 (19,9) | - | - | - | - |
| | | 16 | 276 | 54 (19,6) | - | - | - | - |
| | | 20 | 276 | 60 (21,7) | - | - | - | - |
| | | 24 | 276 | 62 (22,5) | - | - | - | - |

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet, Das Modell beinhaltet den Baselinewert als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren, Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert, Für die Ersetzung fehlender Werte zur entsprechenden Visite wurde eine Imputation als Non-Responder verwendet,

Ein Responder ist ein Patient mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Baselinewert.

Zusätzlich zur prädefinierten Analyse (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) wurde eine Responderanalyse durchgeführt, in der entsprechend dem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier Version 6.1) 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) als Responsekriterium festgelegt wurden. Für fast alle Visiten sind für die beiden mit Eptinezumab behandelten Patientengruppen die Anteile der jeweiligen Responder höher als in der BSC (Placebo)-Gruppe, für die 100 mg-Eptinezumab-Gruppe ist der beobachtete Unterschied jedoch nur zu Woche 16 signifikant. Bei der Behandlung mit 300 mg Eptinezumab ergeben sich signifikante Unterschiede zugunsten von Eptinezumab zu den Wochen 4, 8, 12, 16 und 24. Das Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der Veränderung gegenüber dem Baselinewert, wo sich für beide Dosierungen ein signifikanter Vorteil der Eptinezumab-Behandlung gezeigt hat, bei der 100 mg-Dosierung jedoch – im Gegensatz zur 300 mg-Dosierung – von unklarer klinischer Relevanz (beurteilt auf Basis von Hedges' g).

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-110: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population

| Studie | EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|-----------------------|---|---------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|--------------|
| | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt [Woche] | N (%) | LS-Means Mittelwert (SD) | (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 275 (100,0) | 76,1 (18,9) | | | | | | | |
| | | 4 | 265 (96,4) | 79,1 (18,3) | 1,53 (1,36) | 4,7 | 1,44 | [1,89; 7,56] | 0,0011 | 0,3 | [0,11; 0,45] |
| | | 8 | 267 (97,1) | 78,3 (20,1) | 0,57 (1,45) | 3,5 | 1,59 | [0,40; 6,65] | 0,0270 | 0,2 | [0,02; 0,36] |
| | | 12 | 271 (98,5) | 79,6 (18,2) | 2,03 (1,40) | 5,1 | 1,51 | [2,16; 8,08] | 0,0007 | 0,3 | [0,12; 0,45] |
| | | 16 | 262 (95,3) | 80,9 (18,6) | 3,11 (1,43) | 5,2 | 1,54 | [2,21; 8,24] | 0,0007 | 0,3 | [0,12; 0,46] |
| | | 20 | 256 (93,1) | 80,7 (17,4) | 2,71 (1,48) | 6,1 | 1,63 | [2,86; 9,27] | 0,0002 | 0,3 | [0,15; 0,49] |
| | | 24 | 258 (93,8) | 79,7 (17,6) | 1,97 (1,40) | 4,7 | 1,48 | [1,84; 7,65] | 0,0014 | 0,3 | [0,11; 0,45] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 283 (100,0) | 74,5 (20,8) | | | | | | | |
| | | 4 | 272 (96,1) | 78,9 (18,6) | 2,03 (1,35) | 5,2 | 1,43 | [2,41; 8,04] | 0,0003 | 0,3 | [0,14; 0,48] |
| | | 8 | 274 (96,8) | 80,7 (19,5) | 3,60 (1,43) | 6,6 | 1,58 | [3,46; 9,66] | < 0,0001 | 0,4 | [0,19; 0,52] |
| | | 12 | 281 (99,3) | 81,4 (18,6) | 4,37 (1,38) | 7,5 | 1,49 | [4,52; 10,4] | < 0,0001 | 0,4 | [0,25; 0,58] |
| | | 16 | 269 (95,1) | 81,6 (18,9) | 4,30 (1,40) | 6,4 | 1,52 | [3,42; 9,41] | < 0,0001 | 0,4 | [0,19; 0,53] |
| | | 20 | 269 (95,1) | 79,8 (20,9) | 2,44 (1,45) | 5,8 | 1,61 | [2,62; 8,95] | 0,0004 | 0,3 | [0,14; 0,48] |
| | | 24 | 273 (96,5) | 82,1 (17,6) | 5,20 (1,37) | 8,0 | 1,46 | [5,11; 10,8] | < 0,0001 | 0,5 | [0,30; 0,63] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 74,0 (20,4) | | | | | | | |
| | | 4 | 276 (96,2) | 73,5 (19,7) | -3,2 (1,36) | - | - | - | - | - | - |
| | | 8 | 277 (96,5) | 74,0 (21,2) | -3,0 (1,44) | - | - | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
|--------|---|---------------------------|-------------|-----------------|-------------------------------|-----------|----|---------|--------|-----------|---------|
| | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | | 12 | 287 (100,0) | 73,7 (21,9) | -3,1 (1,39) | - | - | - | - | - | - |
| | | 16 | 276 (96,2) | 74,9 (21,5) | -2,1 (1,41) | - | - | - | - | - | - |
| | | 20 | 273 (95,1) | 73,7 (22,1) | -3,4 (1,46) | - | - | - | - | - | - |
| | | 24 | 276 (96,2) | 73,8 (21,5) | -2,8 (1,38) | - | - | - | - | - | - |

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14 / > 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline EQ-5D-5L VAS-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler)

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt EQ-5D VAS ergibt sich keine abweichende Einschätzung

4.3.1.3.1.13 HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Operationalisierung von HIT-6

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| DELIVER | <p>Der HIT-6 besteht aus 6 Fragen und 5 Antwortkategorien (von „nie“ bis „immer“). Diese Fragen decken jeweils eine Domäne ab, die die Belastung der Patienten durch ihre Kopfschmerzen widerspiegeln und umfassen die Aspekte: Kopfschmerzs Schwere, Aktivitäten des täglichen Lebens, Hinlegen, Fatigue, Reizbarkeit und Konzentration [11, 12]. Jeder Antwortmöglichkeit ist ein Punktwert zugeordnet: nie = 6 Punkte, selten = 8 Punkte, manchmal = 10 Punkte, sehr oft = 11 Punkte und immer = 13 Punkte. Aus den verschiedenen Antwortmöglichkeiten ergibt sich somit ein Wertebereich von 36 bis 78 Punkten. Beim HIT-6 entspricht ein niedrigerer Wert einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. einer geringeren Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.</p> <p>Der HIT-6 wird zum Baseline-Zeitpunkt vor der ersten Infusion und bei den Visiten in Woche 12 und 24 ebenfalls vor der Infusion mit Eptinezumab erfasst. Zwischen diesen Visiten erfolgt zusätzlich eine Erhebung in den Wochen 4, 8, 16 und 20, zu diesen Zeitpunkten werden die Patienten telefonisch kontaktiert.</p> <p>Für den HIT-6 wird die Veränderung gegenüber dem Baselinewert ausgewertet und Responderanalysen durchgeführt. Als Responsekriterien werden zwei verschiedene Werte definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte (präspezifizierte Analyse) • Eine Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HIT-6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnigesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Bewertung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz mittels HIT-6 insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HIT-6 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-113: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|---|--------------------|-------------------|-------------|-----------------|---------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 267 (100,0) | 66,6 (4,70) | | | | | | | |
| | | 4 | 260 (97,4) | 58,4 (8,65) | -6,9 (0,62) | -5,0 | 0,61 | [-6,2; -3,8] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,88; -0,54] |
| | | 8 | 257 (96,3) | 57,2 (9,09) | -7,9 (0,66) | -5,0 | 0,69 | [-6,4; -3,7] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,81; -0,46] |
| | | 12 | 264 (98,9) | 58,2 (8,40) | -7,1 (0,65) | -3,8 | 0,65 | [-5,1; -2,6] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,67; -0,34] |
| | | 16 | 257 (96,3) | 55,6 (8,88) | -9,5 (0,68) | -5,7 | 0,71 | [-7,1; -4,3] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,87; -0,53] |
| | | 20 | 250 (93,6) | 55,7 (8,63) | -9,3 (0,68) | -4,9 | 0,71 | [-6,3; -3,5] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,78; -0,44] |
| | | 24 | 254 (95,1) | 56,0 (8,50) | -9,0 (0,66) | -5,0 | 0,68 | [-6,3; -3,7] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,82; -0,47] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 278 (100,0) | 66,5 (4,43) | | | | | | | |
| | | 4 | 268 (96,4) | 58,1 (8,46) | -7,0 (0,61) | -5,0 | 0,60 | [-6,2; -3,9] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,89; -0,55] |
| | | 8 | 268 (96,4) | 56,2 (9,40) | -9,0 (0,65) | -6,0 | 0,68 | [-7,4; -4,7] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,93; -0,59] |
| | | 12 | 276 (99,3) | 56,5 (9,05) | -8,7 (0,63) | -5,5 | 0,65 | [-6,8; -4,2] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,89; -0,55] |
| | | 16 | 265 (95,3) | 54,3 (9,55) | -11 (0,66) | -6,7 | 0,70 | [-8,1; -5,3] | < 0,0001 | -0,8 | [-1,0; -0,66] |
| | | 20 | 263 (94,6) | 54,3 (9,36) | -10 (0,66) | -6,0 | 0,70 | [-7,4; -4,7] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,92; -0,58] |
| | | 24 | 269 (96,8) | 55,0 (9,11) | -10 (0,64) | -6,1 | 0,67 | [-7,4; -4,7] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,95; -0,61] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 66,3 (4,38) | | | | | | | |
| | | 4 | 267 (96,4) | 63,1 (5,86) | -1,9 (0,62) | - | - | - | - | - | - |
| | | 8 | 267 (96,4) | 62,2 (6,70) | -2,9 (0,66) | - | - | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|---|------------------------|---------------------------|-------------|-----------------|------------------|-------------------------------|----|---------|--------|-----------|---------|
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | | | | | | | | | | | |
| | 16 | 268 (96,8) | 61,1 (7,21) | -3,8 (0,67) | - | - | - | - | - | - | |
| | 20 | 264 (95,3) | 60,6 (7,48) | -4,4 (0,67) | - | - | - | - | - | - | |
| | 24 | 268 (96,8) | 60,9 (7,18) | -4,0 (0,66) | - | - | - | - | - | - | |

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14 / > 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline HIT-6-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler)

Patienten und Patientinnen in der 100 mg-Eptinezumab-Behandlungsgruppe zeigten eine mittlere Abnahme ihres Wertes von -7,1 (bis Woche 12) und -9,0 (bis Woche 24). In den vergleichbaren Zeiträumen nahmen die Werte in der BSC-Gruppe im Mittel um -3,2 bzw. 4,0 Punkte, also in geringerem Ausmaß ab. Im Vergleich errechnet sich aus diesen beobachteten Werten eine Mittelwertdifferenz von -3,8 [-5,1; -2,6] für Woche 12 und -5,0 [-6,3; -3,7] für Woche 24. Die Unterschiede sind mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant. Die zugehörigen Hedges' g betragen -0,5 [-0,67; -0,34] und -0,6 [-0,82; -0,47], was die klinische Relevanz des Effektes bestätigt.

Für die höhere Dosierung von 300 mg Eptinezumab wurden Mittelwertdifferenzen von -5,5 [-6,8; -4,2] und -6,1 [-7,4; -4,7] berechnet. Der Vorteil zugunsten von Eptinezumab war ebenfalls mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant. Die zugehörigen Hedges' g betragen, -0,7 [-0,89; -0,55] und -0,8 [-0,95; -0,61], was auch hier die klinische Relevanz des Effektes bestätigt.

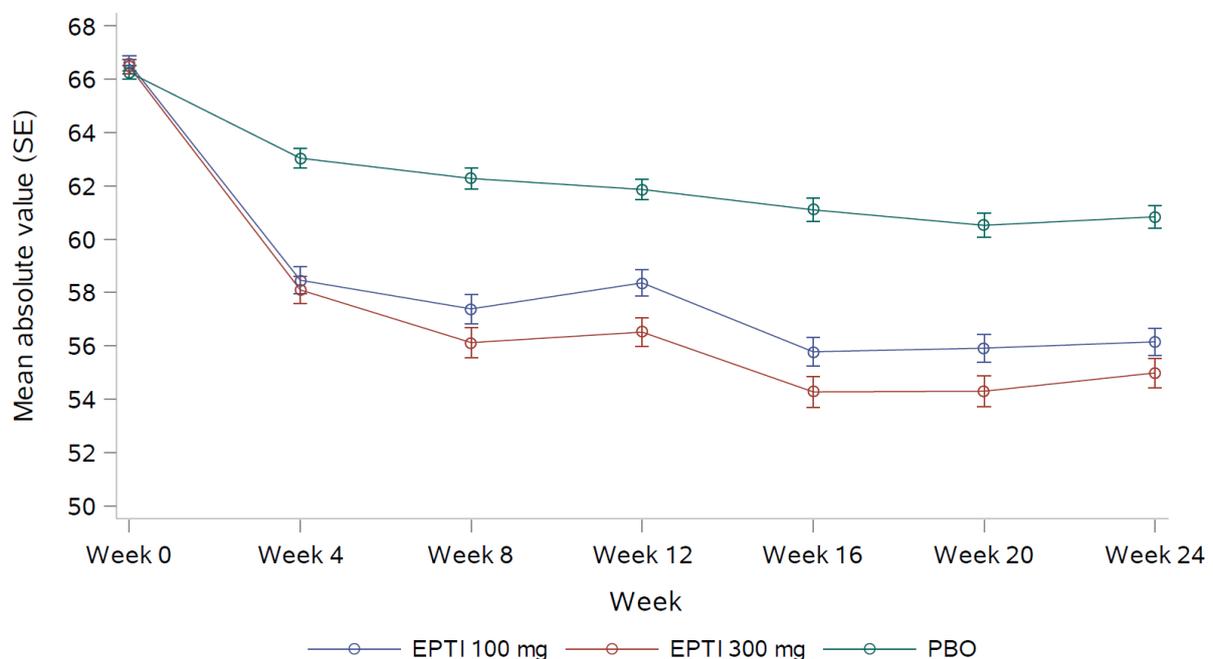


Abbildung 4-11: HIT-6; Werte über den Verlauf der Studie

Zusätzlich zur Veränderung gegenüber dem Baselinewert wurden für den HIT-6 Responderanalysen durchgeführt, einmal mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkten als Responseschwelle (prädefinierter Schwellenwert, Tabelle 4-114) und einmal mit einer Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkten als Responseschwelle (15 % der Skalenspannweite, *post hoc* durchgeführte Analyse Tabelle 4-115).

Tabelle 4-114: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder) | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------|-----|-----------------|-------------------------------|------------------|------------------|----------|
| | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| DELIVER b | Eptinezumab 100 mg | 12 | 267 | 164 (61,4) | 2,30 [1,62;3,26] | 1,51 [1,27;1,79] | 20,6 [12,4;28,9] | < 0,0001 |
| | | 24 | 267 | 192 (71,9) | 2,93 [2,04;4,24] | 1,53 [1,32;1,77] | 25,0 [17,0;33,0] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 276 | 172 (62,3) | 2,43 [1,72;3,45] | 1,53 [1,29;1,81] | 21,5 [13,4;29,7] | < 0,0001 |
| | | 24 | 277 | 200 (72,2) | 3,05 [2,12;4,40] | 1,54 [1,33;1,78] | 25,3 [17,4;33,2] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 12 | 277 | 113 (40,8) | - | - | - | - |
| | | 24 | 277 | 130 (46,9) | - | - | - | - |

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die HIT-6-Werte zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14/>14$) als Faktoren.

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. Potenziell fehlende Werte zu Woche 12 oder Woche 24 wurden mit der LOCF-Methode imputiert, Baselinewerte werden nicht zur Imputation verwendet. Ein Responder in der Analyse ist ein Patient, der im Vergleich zur Baseline eine Verminderung seines Wertes von mindestens 5 Punkten erfahren hat. LOCF = Last observation carried forward; MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztag); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

In der prädefinierten Responderanalyse zur Woche 12 wurden signifikante Unterschiede zugunsten von Eptinezumab sowohl für die 100 mg- als auch die 300 mg Dosierung beobachtet: RR = 1,51 [1,27;1,79] (100 mg) und RR = 1,53 [1,29;1,81] (300 mg), jeweils mit einem p-Wert von < 0,0001. Die Ergebnisse zu Woche 24 sind nahezu identisch. Auch bei Anwendung der MID von ≥ 5 Punkten als Responseschwelle werden die klinisch relevanten Effekte unter Eptinezumab bestätigt.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| HIT-6, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (Responder) | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------|-----|-----------------|-------------------------------|------------------|------------------|----------|
| Studie | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | | | | | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 12 | 267 | 136 (50,9) | 2,29 [1,61;3,28] | 1,64 [1,33;2,03] | 19,9 [11,8;28,0] | < 0,0001 |
| | | 24 | 267 | 171 (64,0) | 3,56 [2,49;5,12] | 1,90 [1,58;2,30] | 30,5 [22,5;38,5] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 276 | 155 (56,2) | 2,90 [2,04;4,14] | 1,81 [1,47;2,22] | 25,1 [17,1;33,1] | < 0,0001 |
| | | 24 | 277 | 178 (64,3) | 3,66 [2,57;5,25] | 1,91 [1,58;2,31] | 30,7 [22,8;38,6] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 12 | 277 | 86 (31,0) | - | - | - | - |
| | | 24 | 277 | 93 (33,6) | - | - | - | - |
| <p>OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die HIT-6-Werte zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14/>14$) als Faktoren.</p> <p>Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. Potenziell fehlende Werte zu Woche 12 oder Woche 24 wurden mit der LOCF-Methode imputiert, Baselinewerte werden nicht zur Imputation verwendet. Ein Responder in der Analyse ist ein Patient, der im Vergleich zur Baseline eine Verminderung seines Wertes von mindestens 6,3 Punkten erfahren hat.</p> <p>LOCF = Last observation carried forward; MHD: <i>monthly headache day</i> (monatliche Kopfschmerztag); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz</p> | | | | | | | | |

In der *post hoc* durchgeführten Responderanalyse (Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte) zur Woche 12 wurden signifikante Unterschiede zugunsten von Eptinezumab sowohl für die 100 mg- als auch die 300 mg Dosierung beobachtet: RR = 1,64 [1,33; 2,03] (100 mg) und RR = 1,81 [1,47; 2,22] (300 mg), jeweils mit einem p-Wert < 0,0001. Die Ergebnisse zu Woche 24 sind mit relativen Risiken von 1,90 [1,58; 2,30] (100 mg) und 1,91 [1,58; 2,31] sehr ähnlich, auch diese Unterschiede sind mit jeweils $p < 0,0001$ statistisch signifikant. Werden $\geq 6,3$ Punkte als Responseschwelle verwendet, sind die Effekte unter Eptinezumab ebenfalls klinisch relevant.

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-116: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber Baseline, FAS-Population

| Studie | HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | Eptinezumab vs. Placeo(BSC) | | | | | |
|-----------------------|---|---------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt [Woche] | N (%) | LS-Means Mittelwert (SD) | (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 280 (100,0) | 66,6 (4,69) | | | | | | | |
| | | 4 | 273 (97,5) | 58,4 (8,56) | -6,7 (0,59) | -4,9 | 0,60 | [-6,0; -3,7] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,86; -0,53] |
| | | 8 | 270 (96,4) | 57,1 (8,93) | -7,9 (0,63) | -5,1 | 0,67 | [-6,4; -3,8] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,82; -0,49] |
| | | 12 | 277 (98,9) | 58,2 (8,27) | -6,9 (0,61) | -3,8 | 0,63 | [-5,0; -2,5] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,67; -0,34] |
| | | 16 | 267 (95,4) | 55,7 (8,78) | -9,3 (0,64) | -5,6 | 0,69 | [-7,0; -4,3] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,87; -0,53] |
| | | 20 | 260 (92,9) | 55,7 (8,55) | -9,1 (0,64) | -4,8 | 0,69 | [-6,2; -3,5] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,78; -0,44] |
| | | 24 | 266 (95,0) | 56,0 (8,41) | -8,9 (0,63) | -5,0 | 0,66 | [-6,3; -3,7] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,82; -0,48] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 285 (100,0) | 66,4 (4,42) | | | | | | | |
| | | 4 | 274 (96,1) | 58,1 (8,58) | -6,9 (0,59) | -5,1 | 0,59 | [-6,2; -3,9] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,90; -0,56] |
| | | 8 | 275 (96,5) | 56,3 (9,41) | -8,8 (0,62) | -6,0 | 0,67 | [-7,3; -4,7] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,94; -0,60] |
| | | 12 | 283 (99,3) | 56,6 (9,03) | -8,5 (0,60) | -5,4 | 0,63 | [-6,7; -4,2] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,88; -0,56] |
| | | 16 | 271 (95,1) | 54,4 (9,50) | -10 (0,63) | -6,7 | 0,68 | [-8,1; -5,4] | < 0,0001 | -0,8 | [-1,0; -0,67] |
| | | 20 | 270 (94,7) | 54,5 (9,34) | -10 (0,63) | -6,0 | 0,68 | [-7,3; -4,6] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,92; -0,58] |
| | | 24 | 276 (96,8) | 55,1 (9,13) | -9,9 (0,62) | -6,0 | 0,66 | [-7,3; -4,7] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,94; -0,61] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 288 (100,0) | 66,2 (4,38) | | | | | | | |
| | | 4 | 277 (96,2) | 63,1 (5,85) | -1,8 (0,60) | | | | | | |
| | | 8 | 278 (96,5) | 62,3 (6,60) | -2,7 (0,63) | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | |
|------------------------|---|-------------|-----------------|------------------|-----------|----|---------|--------|-----------|---------|
| | Eptinezumab vs. Placeo(BSC) | | | | | | | | | |
| Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | 12 | 288 (100,0) | 61,9 (6,54) | -3,1 (0,61) | | | | | | |
| | 16 | 277 (96,2) | 61,1 (7,17) | -3,7 (0,64) | | | | | | |
| | 20 | 274 (95,1) | 60,7 (7,45) | -4,2 (0,64) | | | | | | |
| | 24 | 278 (96,5) | 61,0 (7,13) | -3,9 (0,63) | | | | | | |

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline $\leq 14 / > 14$) und Behandlung als Faktoren, Baseline HIT-6-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.

34 Patienten wurden aus der Analyse des HIT-6 ausgeschlossen, weil für sie kein valider Baselinewert vorlag.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler)

Tabelle 4-117: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder), FAS-Population

| Studie | HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte (Responder) | | | | | | | |
|-----------------------|--|-------|-----|-----------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | p-Wert |
| OR [95 %-KI] | | | | | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | | |
| FAS-Population | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 12 | 280 | 174 (62,1) | 2,45 [1,74;3,47] | 1,56 [1,31;1,84] | 22,2 [14,2;30,2] | < 0,0001 |
| | | 24 | 280 | 202 (72,1) | 3,06 [2,14;4,39] | 1,56 [1,35;1,80] | 26,0 [18,2;33,8] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 284 | 176 (62,0) | 2,48 [1,77;3,50] | 1,55 [1,31;1,83] | 22,0 [14,0;30,0] | < 0,0001 |
| | | 24 | 285 | 204 (71,6) | 3,04 [2,14;4,36] | 1,55 [1,34;1,79] | 25,4 [17,6;33,2] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 12 | 288 | 115 (39,9) | - | - | - | - |
| | | 24 | 288 | 133 (46,2) | - | - | - | - |

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die HIT-6-Werte zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren.

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. Potenziell fehlende Werte zu Woche 12 oder Woche 24 wurden mit der LOCF-Methode imputiert, Baselinewerte werden nicht zur Imputation verwendet. Ein Responder in der Analyse ist ein Patient, der im Vergleich zur Baseline eine Verminderung seines Wertes von mindestens 5 Punkten erfahren hat.

LOCF = Last observation carried forward; MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztag); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Tabelle 4-118: Ergebnisse für HIT-6, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (Responder), FAS-Population

| Studie | HIT-6, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (Responder) | | | | | | | |
|-----------------------|--|-------|-----|-----------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | p-Wert |
| OR [95 %-KI] | | | | | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | | |
| FAS-Population | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 12 | 280 | 144 (51,4) | 2,39 [1,69;3,39] | 1,68 [1,37;2,07] | 20,9 [13,0;28,8] | < 0,0001 |
| | | 24 | 280 | 180 (64,3) | 3,69 [2,60;5,27] | 1,94 [1,61;2,34] | 31,3 [23,5;39,1] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 284 | 159 (56,0) | 2,95 [2,08;4,19] | 1,83 [1,49;2,24] | 25,4 [17,6;33,3] | < 0,0001 |

| Studie | | | | | | | |
|--|-------|-----|-----------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| HIT-6, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte (Responder) | | | | | | | |
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| | 24 | 285 | 182 (63,9) | 3,69 [2,60;5,26] | 1,93 [1,60;2,33] | 30,9 [23,1;38,7] | < 0,0001 |
| BSC (Placebo) | 12 | 288 | 88 (30,6) | - | - | - | - |
| | 24 | 288 | 95 (33,0) | - | - | - | - |

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die HIT-6-Werte zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14/14$) als Faktoren.

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. Potenziell fehlende Werte zu Woche 12 oder Woche 24 wurden mit der LOCF-Methode imputiert, Baselinewerte werden nicht zur Imputation verwendet. Ein Responder in der Analyse ist ein Patient, der im Vergleich zur Baseline eine Verminderung seines Wertes von mindestens 6,3 Punkten erfahren hat.

LOCF = Last observation carried forward; MHD: *monthly headache day* (monatliche Kopfschmerztag); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt HIT-6 ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.14 MSQ (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Operationalisierung von MSQ

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | <p>Der MSQ wurde in der Studie DELIVER in der Version 2.1 verwendet. Der MSQ besteht aus 14 Items, die drei verschiedenen Domänen zugeordnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung der Rollenfunktion (7 Items) • Verhinderung der Rollenfunktion (4 Items) • Emotionale Funktion (3 Items) <p>Jedes Item wird auf einer 6-Punkte-Skala bewertet und rangiert von 1 Punkt (zu keiner Zeit) zu 6 Punkten (die ganze Zeit). Ein höherer Skalenwert entspricht einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Der MSQ wird zum ersten Mal zur Baseline erhoben. Weitere Erhebungszeitpunkte sind die Visite in Woche 12 und die Visite in Woche 24. Die Erhebung findet vor der Eptinezumab-Infusion statt.</p> <p>Für den MSQ wird die Veränderung gegenüber dem Baselinewert ausgewertet und eine Responderanalyse durchgeführt. Als Responsekriterien wird definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte <p>Die Analysen werden für jede Domäne einzeln durchgeführt.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MSQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels MSQ insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MSQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-121: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | | |
|---|--------------------|-----------|-------------|-----------------|-------------------------------|-----------|------|--------------|----------|-----------|--------------|---|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | | |
| Einschränkung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 258 (100,0) | 35,7 (17,6) | | | | | | | | |
| | | W12 | 258 (100,0) | 63,3 (22,7) | 25,3 (1,86) | 11,3 | 1,77 | [7,87; 14,8] | < 0,0001 | 0,6 | [0,38; 0,72] | |
| | | W24 | 247 (95,7) | 68,7 (20,8) | 30,5 (1,88) | 15,2 | 1,79 | [11,7; 18,7] | < 0,0001 | 0,7 | [0,58; 0,92] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 277 (100,0) | 35,6 (16,7) | | | | | | | | |
| | | W12 | 276 (99,6) | 67,0 (21,8) | 29,1 (1,80) | 15,1 | 1,74 | [11,7; 18,5] | < 0,0001 | 0,7 | [0,57; 0,90] | |
| | | W24 | 268 (96,8) | 68,6 (22,9) | 30,5 (1,81) | 15,2 | 1,75 | [11,7; 18,6] | < 0,0001 | 0,7 | [0,58; 0,92] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 35,0 (17,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 277 (100,0) | 51,7 (21,0) | 14,0 (1,84) | - | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 268 (96,8) | 53,2 (21,9) | 15,4 (1,85) | - | - | - | - | - | - | - |
| Verhinderung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 258 (100,0) | 50,2 (21,6) | | | | | | | | |
| | | W12 | 258 (100,0) | 75,6 (20,6) | 23,1 (1,73) | 11,3 | 1,66 | [8,01; 14,5] | < 0,0001 | 0,6 | [0,42; 0,76] | |
| | | W24 | 247 (95,7) | 78,9 (19,2) | 26,3 (1,74) | 12,9 | 1,66 | [9,68; 16,2] | < 0,0001 | 0,7 | [0,51; 0,86] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 277 (100,0) | 51,0 (21,5) | | | | | | | | |
| | | W12 | 276 (99,6) | 78,4 (20,4) | 25,4 (1,67) | 13,6 | 1,63 | [10,4; 16,8] | < 0,0001 | 0,7 | [0,54; 0,88] | |
| | | W24 | 268 (96,8) | 79,8 (20,1) | 26,7 (1,68) | 13,3 | 1,63 | [10,1; 16,5] | < 0,0001 | 0,7 | [0,54; 0,88] | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
|---|------------------------|----------------|-------------|--------------------|------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|--------------|
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | | | | | | | | | | | |
| | | Baseline | 277 (100,0) | 50,4 (22,0) | | | | | | | |
| | | W12 | 277 (100,0) | 64,5 (22,4) | 11,8 (1,72) | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 268 (96,8) | 66,1 (22,8) | 13,4 (1,72) | - | - | - | - | - | - |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 258 (100,0) | 50,1 (24,5) | | | | | | | |
| | | W12 | 258 (100,0) | 74,2 (24,6) | 21,2 (1,95) | 11,3 | 1,87 | [7,63; 15,0] | < 0,0001 | 0,5 | [0,35; 0,69] |
| | | W24 | 247 (95,7) | 78,3 (21,6) | 24,7 (1,96) | 14,0 | 1,87 | [10,3; 17,7] | < 0,0001 | 0,7 | [0,49; 0,83] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 277 (100,0) | 48,6 (23,8) | | | | | | | |
| | | W12 | 276 (99,6) | 76,1 (22,4) | 23,7 (1,88) | 13,8 | 1,83 | [10,2; 17,4] | < 0,0001 | 0,6 | [0,47; 0,81] |
| | | W24 | 268 (96,8) | 77,6 (22,9) | 24,8 (1,89) | 14,1 | 1,83 | [10,5; 17,7] | < 0,0001 | 0,7 | [0,50; 0,84] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 48,6 (26,7) | | | | | | | |
| | | W12 | 277 (100,0) | 62,3 (26,5) | 9,86 (1,93) | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 268 (96,8) | 63,6 (27,0) | 10,7 (1,93) | - | - | - | - | - | - |
| <p>Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline MSQ-Wert der jeweiligen Subskala als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); W12: Woche 12; W24: Woche 24</p> | | | | | | | | | | | |

Der MSQ wurde in der Version 2.1 verwendet und besteht aus 3 Subskalen: Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und Emotionale Funktion. Für alle drei Subskalen wurde für beide Dosierungen und beide Erhebungszeitpunkte ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Eptinezumab beobachtet.

Einschränkung der Rollenfunktion

In den beiden aktiven Behandlungsgruppen und zu den beiden Erhebungszeitpunkten haben sich die Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Eptinezumab um im Mittel 25,3 bis 30,5 Punkte verbessert. Im Gegensatz dazu betrug die mittlere Verbesserung in der BSC-Gruppe lediglich 14,0 bis 15,4 Punkte. Aus diesen Beobachtungen errechnen sich zu Woche 12 Mittelwertdifferenzen von 11,3 [7,87; 14,8] (100 mg) und 15,1 [11,7; 18,5] (300 mg) mit jeweils $p < 0,0001$. Die zugehörigen Hedges' g betragen 0,6 [0,38; 0,72] und 0,7 [0,57; 0,90]. Dieser signifikante und klinische relevante Effekt von Eptinezumab zeigt sich konsistent auch in Woche 24.

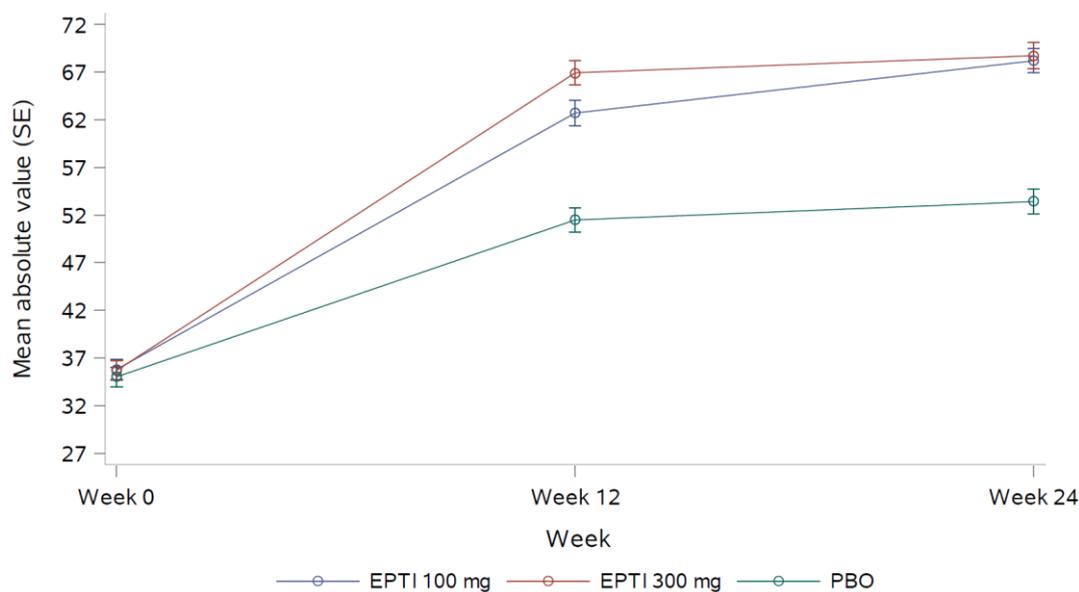


Abbildung 4-12: MSQ-Einschränkung der Rollenfunktion; Werte über den Verlauf der Studie

Verhinderung der Rollenfunktion

In den beiden aktiven Behandlungsgruppen und zu den beiden Erhebungszeitpunkten haben sich die Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Eptinezumab um im Mittel 23,1 bis 26,7 Punkte verbessert. Im Gegensatz dazu betrug die mittlere Verbesserung in der BSC-Gruppe lediglich 11,8 bis 13,4 Punkte. Aus diesen Beobachtungen errechnen sich zu Woche 12 Mittelwertdifferenzen von 11,3 [8,01; 14,5] (100 mg) und 13,6 [10,4; 16,8] (300 mg) mit jeweils $p < 0,0001$. Die zugehörigen Hedges' g betragen 0,6 [0,42; 0,76] und 0,7 [0,54; 0,88]. Dieser signifikante und klinische relevante Effekt von Eptinezumab zeigt sich konsistent auch in Woche 24.

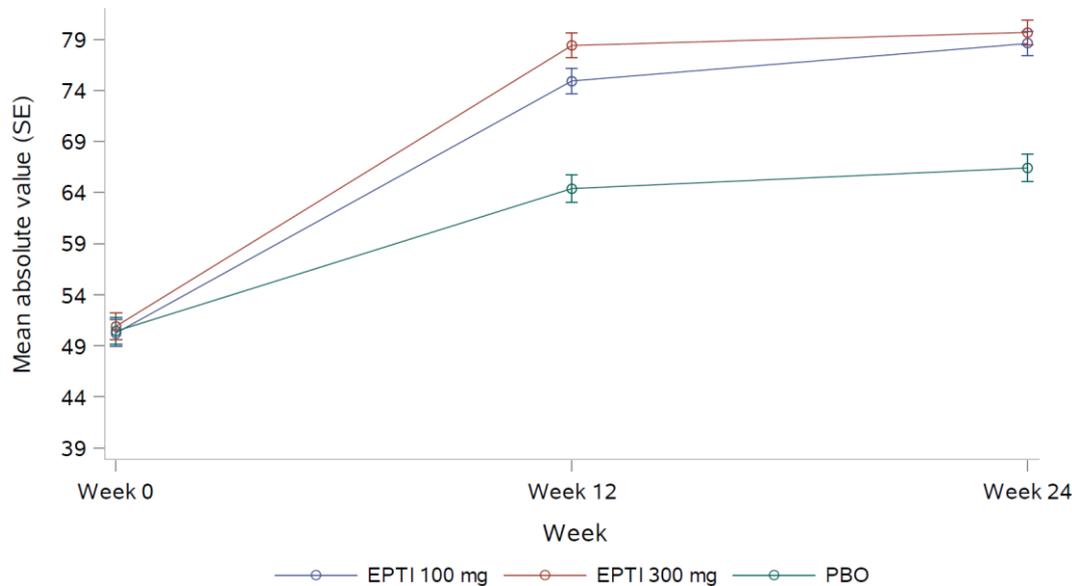


Abbildung 4-13: MSQ-Verhinderung der Rollenfunktion; Werte über den Verlauf der Studie

Emotionale Funktion

In den beiden aktiven Behandlungsgruppen und zu den beiden Erhebungszeitpunkten haben sich die Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Eptinezumab um im Mittel 21,2 bis 24,8 Punkte verbessert. Im Gegensatz dazu betrug die mittlere Verbesserung in der BSC-Gruppe lediglich 9,86 bis 10,7 Punkte. Aus diesen Beobachtungen errechnen sich zu Woche 12 Mittelwertdifferenzen von 11,3 [7,63; 15,0] (100 mg) und 13,8 [10,2; 17,4] (300 mg) mit jeweils $p < 0,0001$. Die zugehörigen Hedges' g betragen 0,5 [0,35; 0,69] und 0,6 [0,47; 0,81]. Dieser signifikante und klinische relevante Effekt von Eptinezumab zeigt sich konsistent auch in Woche 24.

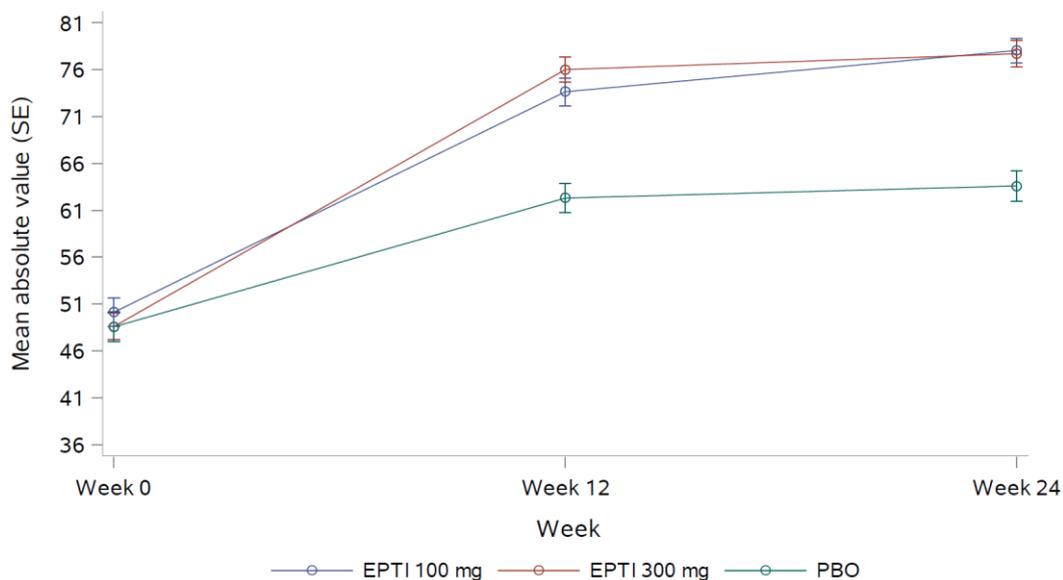


Abbildung 4-14: MSQ-Emotionale Funktion; Werte über den Verlauf der Studie

Tabelle 4-122: Ergebnisse für MSQ, Verbesserung um ≥ 15 Punkte (Responder) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | MSQ - Responderanalysen | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
|---|-------------------------|-------|-----|-----------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| Einschränkung der Rollenfunktion | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 12 | 258 | 171 (66,3) | 2,06 [1,43; 2,97] | 1,31 [1,13; 1,51] | 15,7 [7,49; 24,0] | < 0,0001 |
| | | 24 | 258 | 180 (69,8) | 2,56 [1,78; 3,71] | 1,43 [1,23; 1,65] | 21,0 [12,9; 29,2] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 276 | 197 (71,4) | 2,69 [1,87; 3,90] | 1,41 [1,23; 1,62] | 20,8 [12,9; 28,8] | < 0,0001 |
| | | 24 | 276 | 198 (71,7) | 2,86 [1,99; 4,13] | 1,47 [1,28; 1,69] | 23,0 [15,1; 30,9] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 12 | 277 | 140 (50,5) | - | - | - | - |
| | | 24 | 277 | 135 (48,7) | - | - | - | - |
| Verhinderung der Rollenfunktion | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 12 | 258 | 180 (69,8) | 2,84 [1,93; 4,23] | 1,43 [1,24; 1,65] | 21,0 [12,9; 29,2] | < 0,0001 |
| | | 24 | 258 | 180 (69,8) | 3,48 [2,37; 5,18] | 1,58 [1,35; 1,85] | 25,7 [17,6; 33,8] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 276 | 193 (69,9) | 3,02 [2,06; 4,46] | 1,43 [1,24; 1,66] | 21,2 [13,2; 29,2] | < 0,0001 |
| | | 24 | 276 | 196 (71,0) | 3,91 [2,66; 5,80] | 1,61 [1,38; 1,88] | 27,0 [19,0; 34,9] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 12 | 277 | 135 (48,7) | - | - | - | - |
| | | 24 | 277 | 122 (44,0) | - | - | - | - |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 12 | 258 | 150 (58,1) | 2,95 [2,01; 4,38] | 1,55 [1,29; 1,86] | 20,6 [12,3; 28,9] | < 0,0001 |
| | | 24 | 258 | 151 (58,5) | 2,41 [1,66; 3,54] | 1,42 [1,19; 1,69] | 17,4 [9,02; 25,7] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 276 | 167 (60,5) | 3,14 [2,14; 4,62] | 1,61 [1,35; 1,93] | 23,0 [14,9; 31,1] | < 0,0001 |
| | | 24 | 276 | 171 (62,0) | 2,72 [1,87; 3,97] | 1,51 [1,27; 1,78] | 20,8 [12,7; 28,9] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 12 | 277 | 104 (37,5) | - | - | - | - |
| | | 24 | 277 | 114 (41,2) | - | - | - | - |

| Studie | MSQ - Responderanalysen | | | | | | |
|--|-------------------------|---------|--------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| | Behandlungs- arm | Woche N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| <p>OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet, Das Modell beinhaltet den Baselinewert als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren, Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert, Für die Ersetzung fehlender Werte zur entsprechenden Visite wurde eine Imputation als Non-Responder verwendet,</p> <p>Ein Responder ist ein Patient mit einer Verbesserung des jeweiligen MSQ-Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Baselinewert.</p> | | | | | | | |

Zusätzlich zur prädefinierten Analyse (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) wurde eine Responderanalyse durchgeführt, in der entsprechend dem Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier Version 6.1) 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) als Responsekriterium festgelegt wurden. Für alle drei Domänen des MSQ (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und Emotionale Funktion) wurde für beide Dosierungen und Beobachtungszeiträume ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab beobachtet. Diese zusätzlichen Analysen sind somit in guter Übereinstimmung mit der Auswertung der Veränderung gegenüber dem Baselinewert, wo ebenfalls für alle drei Domänen nicht nur ein statistisch signifikanter, sondern auch deutlich klinisch relevanter Effekt (bewertet auf Basis von Hedges' g) beobachtet wurde.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse der FAS-Population (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-123: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, FAS-Population

| Studie | MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | Eptinezumab vs. Placebo | | | | | |
|---|---|----------------|-------------|-----------------|------------------|-------------------------|------|--------------|----------|-----------|--------------|
| | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | |
| Einschränkung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 271 (100,0) | 35,7 (17,4) | | | | | | | |
| | | W12 | 271 (100,0) | 63,4 (22,3) | 25,0 (1,75) | 11,3 | 1,72 | [7,97; 14,7] | < 0,0001 | 0,6 | [0,39; 0,73] |
| | | W24 | 259 (95,6) | 68,6 (20,7) | 30,1 (1,78) | 15,1 | 1,74 | [11,7; 18,5] | < 0,0001 | 0,7 | [0,58; 0,92] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 284 (100,0) | 35,7 (16,7) | | | | | | | |
| | | W12 | 283 (99,6) | 66,9 (21,7) | 28,7 (1,72) | 15,0 | 1,70 | [11,6; 18,3] | < 0,0001 | 0,7 | [0,57; 0,90] |
| | | W24 | 275 (96,8) | 68,3 (23,0) | 30,0 (1,73) | 15,0 | 1,72 | [11,6; 18,4] | < 0,0001 | 0,7 | [0,58; 0,91] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 288 (100,0) | 35,1 (17,1) | | | | | | | |
| | | W12 | 288 (100,0) | 51,6 (20,9) | 13,7 (1,75) | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 278 (96,5) | 53,0 (22,1) | 15,0 (1,76) | - | - | - | - | - | - |
| Verhinderung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 271 (100,0) | 50,2 (21,4) | | | | | | | |
| | | W12 | 271 (100,0) | 75,7 (20,3) | 22,7 (1,64) | 11,1 | 1,61 | [7,98; 14,3] | < 0,0001 | 0,6 | [0,42; 0,75] |
| | | W24 | 259 (95,6) | 78,8 (19,1) | 25,7 (1,65) | 12,6 | 1,61 | [9,43; 15,8] | < 0,0001 | 0,7 | [0,50; 0,84] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 284 (100,0) | 51,1 (21,5) | | | | | | | |
| | | W12 | 283 (99,6) | 78,4 (20,6) | 25,0 (1,61) | 13,5 | 1,59 | [10,4; 16,6] | < 0,0001 | 0,7 | [0,55; 0,87] |
| | | W24 | 275 (96,8) | 79,7 (20,3) | 26,3 (1,61) | 13,2 | 1,59 | [10,1; 16,4] | < 0,0001 | 0,7 | [0,54; 0,87] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 288 (100,0) | 50,5 (22,1) | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | Eptinezumab vs. Placebo | | | | | | |
|---|---|-----------|-------------|-----------------|---------------|-------------------------|------|--------------|----------|-----------|--------------|---|
| | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI | |
| FAS-Population | | | | | | | | | | | | |
| | | W12 | 288 (100,0) | 64,5 (22,3) | 11,6 (1,63) | - | - | - | - | - | - | |
| | | W24 | 278 (96,5) | 66,1 (22,9) | 13,1 (1,63) | - | - | - | - | - | - | |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 271 (100,0) | 50,5 (24,4) | | | | | | | | |
| | | W12 | 271 (100,0) | 74,4 (24,2) | 20,6 (1,84) | 11,1 | 1,81 | [7,51; 14,6] | < 0,0001 | 0,5 | [0,35; 0,68] | |
| | | W24 | 259 (95,6) | 78,4 (21,2) | 24,1 (1,86) | 14,1 | 1,82 | [10,5; 17,7] | < 0,0001 | 0,7 | [0,50; 0,84] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 284 (100,0) | 48,5 (23,9) | | | | | | | | |
| | | W12 | 283 (99,6) | 75,9 (22,5) | 23,1 (1,80) | 13,5 | 1,79 | [10,0; 17,0] | < 0,0001 | 0,6 | [0,47; 0,80] | |
| | | W24 | 275 (96,8) | 77,2 (23,4) | 24,1 (1,81) | 14,1 | 1,80 | [10,6; 17,7] | < 0,0001 | 0,7 | [0,50; 0,84] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 288 (100,0) | 48,4 (26,6) | | | | | | | | |
| | | W12 | 288 (100,0) | 62,3 (26,2) | 9,55 (1,83) | - | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 278 (96,5) | 63,1 (27,2) | 9,94 (1,84) | - | - | - | - | - | - | - |
| Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline MSQ-Wert der jeweiligen Subskala als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion. | | | | | | | | | | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i> -Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); W12: Woche 12; W24: Woche 24 | | | | | | | | | | | | |

Die Ergebnisse der FAS-Population sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie. Für alle Auswertungen ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung. Responderanalysen für den MSQ wurden für die FAS-Population nicht durchgeführt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für den Endpunkt MSQ v2.1 ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten und häufige Ereignisse) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|---|
| DELIVER | <p>Für die Kodierung der unerwünschten Ereignisse wird MedDRA in Version 23.0 oder höher verwendet.</p> <p>Folgende Gesamtraten unerwünschter Ereignisse werden für die Nutzenbewertung von Eptinezumab herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad (ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Ein unerwünschte Ereignis ist jedes ungünstige Ereignis, das während der Studie bei einem Patienten auftritt. Die Klassifizierung als unerwünschtes Ereignis bedeutet nicht, dass ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird.</p> |

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist (dies bedeutet, dass der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr war und bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre),
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt,
- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt, oder
- ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt (dies bezieht sich auf ein Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder Tod oder Hospitalisierung zur Folge hat, aber eine Gefahr für den Patienten darstellt oder eine Intervention erforderlich macht, um ein Ereignis der oben genannten schwerwiegenden Ereignisse zu verhindern).

Einzelereignisse nach SOC und PT:

Alle Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (auf Ebene von SOC und PT), die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, werden gesondert ausgewertet (Erläuterung in Abschnitt 4.2.5.2.2.4).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz

erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die erfassten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und die Auswertung häufiger unerwünschter Ereignisse insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Unerwünschte Ereignisse (UE, Gesamtrate) | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|------------------------------|-------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 115 (40,5) | 1,1 [0,8; 1,5] | 1,0 [0,8; 1,3] | 1,5 [-6,6; 9,5] | 0,7203 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 115 (40,2) | 1,1 [0,8; 1,5] | 1,0 [0,8; 1,3] | 1,2 [-6,8; 9,2] | 0,7719 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 112 (39,0) | - | - | - | - |

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert.
BSC: *Best Supportive Care*; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

Die Rate an unerwünschten Ereignissen insgesamt war zwischen den Studienarmen mit Raten von jeweils 40,5 %, 40,2 % und 39,0 % ausgeglichen. Der Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen ist entsprechend statistisch nicht signifikant ($p = 0,7203$ und $p = 0,7719$), und die relativen Risiken errechnen sich für beide Dosierungen als 1,0 [0,8; 1,3].

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse ohne PT „Migräne“; AMNOG Population b

| Unerwünschte Ereignisse (UE, Gesamtrate), ohne PT „Migräne“ | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|--------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 115 (40,5) | 1,1 [0,8; 1,5] | 1,0 [0,9; 1,3] | 1,8 [-6,2; 9,8] | 0,6574 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 115 (40,2) | 1,1 [0,8; 1,5] | 1,0 [0,8; 1,3] | 1,5 [-6,5; 9,5] | 0,7076 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 111 (38,7) | - | - | - | - |
| Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert. BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko | | | | | | | |

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse ohne den bevorzugten Begriff „Migräne“ (Morbiditätsereignis) sind mit der Hauptanalyse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (*treatment emergent adverse events*) nahezu identisch. In der BSC (Placebo)-Gruppe ergibt sich in der Analyse im Vergleich ein Patient weniger, bei dem ein entsprechendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist, die Ereignisse sind über die Behandlungsgruppen vergleichbar.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, Gesamtrate) | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|--------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 4 (1,4) | 1,0 [0,3; 4,1] | 1,0 [0,3; 4,0] | 0,0 [-1,9; 1,9] | 0,9871 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 7 (2,4) | 1,8 [0,5; 6,1] | 1,8 [0,5; 5,9] | 1,1 [-1,2; 3,3] | 0,3592 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 4 (1,4) | - | - | - | - |

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert.
BSC: *Best Supportive Care*; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind bei 4 Patienten in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe, 7 Patienten in der 300 mg-Eptinezumab-Gruppe und bei 4 Patienten in der BSC-Gruppe aufgetreten. Aus diesen Ereignissen errechnen sich im Vergleich zu BSC relative Risiken von 1,0 [0,3; 4,0] für die 100 mg Dosierung und 1,8 [0,5; 5,9], beide Unterschiede sind nicht statistisch signifikant ($p = 0,9871$ und $p = 0,3591$).

Die in der Studie DELIVER berichteten schwerwiegenden Ereignisse sind vollständig in Tabelle 4-137 gelistet.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse ohne PT „Migräne“, AMNOG Population b

| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, Gesamtrate), ohne PT „Migräne“ | | | | | | | |
|---|--------------------|-----|------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|--------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 4 (1,4) | 1,4 [0,3; 6,1] | 1,3 [0,3; 6,0] | 0,4 [-1,4; 2,2] | 0,6937 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 7 (2,4) | 2,4 [0,6; 9,3] | 2,3 [0,6; 9,0] | 1,4 [-0,7; 3,5] | 0,2009 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 3 (1,0) | - | - | - | - |

| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, Gesamtrate), ohne PT „Migräne“ | | | | | | | |
|--|-----------------|---|------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------|--------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert. | | | | | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko | | | | | | | |

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse ohne den bevorzugten Begriff „Migräne“ sind mit der Hauptanalyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (*serious adverse events*) nahezu identisch. In der BSC (Placebo)-Gruppe ergibt sich in der Analyse im Vergleich ein Patient weniger, bei dem ein entsprechendes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist, es ergeben sich zwischen Eptinezumab-Behandlungsgruppen und der BSC (Placebo)-Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate) | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|------------------------------|-------------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 0 (0,0) | 1,01 [0,06; 16,3] | 1,01 [0,06; 16,1] | 0,002 [-0,68; 0,69] | 0,9936 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 6 (2,1) | 7,18 [0,88; 58,7] | 7,02 [0,87; 56,7] | 2,1 [0,30; 3,88] | 0,0325 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 0 (0,0) | - | - | - | - |
| Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert. | | | | | | | |
| Für OR, RR und RD wurde jede Vierfeldertafel, die eine Nullzelle enthält durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle adjustiert. Für das RD wurde die Adjustierung auf Ebene der Vergleiche durchgeführt, d. h., wenn der Vergleich von 100 mg Eptinezumab eine Nullzelle enthielt, nicht aber der Vergleich von 300 mg vs. BSC (Placebo), so wurde nur ersterer entsprechend angepasst. Für die Berechnung der OR, RR und p-Werte wurde die Adjustierung auf Vergleich je Stratum-Level vorgenommen, d. h. nur Strata mit Nullzellen wurden adjustiert. | | | | | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko | | | | | | | |

Weder in der Eptinezumab 100 mg-Behandlungsgruppe noch in der BSC-Gruppe sind unerwünschte Ereignisse aufgetreten, die zum Behandlungsabbruch geführt haben.

Dementsprechend ergibt sich für diesen Vergleich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Eptinezumab 300 mg-Behandlungsgruppe haben 6 Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Im Vergleich zu 0 Patienten in der BSC-Gruppe ergibt sich daraus ein relatives Risiko von 7,02 [0,87; 56,7]. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0325$), das Konfidenzintervall (andere Berechnungsmethodik) schließt jedoch die 1 ein, so dass ein Effekt zuungunsten von Eptinezumab aus dieser Beobachtung nicht mit Sicherheit abgeleitet werden kann.

Die konkreten Ereignisse, aufgrund derer die Behandlung abgebrochen wurde, sind in der folgenden Tabelle 4-131 dargestellt, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind jeweils als „SUE“ gekennzeichnet. Vier der sechs gelisteten Ereignisse waren als „schwerwiegend“ eingestuft: Anaphylaktische Reaktion (2 Patientinnen), Brustkrebs und psychogener Krampfanfall. Ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation kann mit hoher Wahrscheinlichkeit für die anaphylaktischen Reaktionen angenommen werden. Die Symptome traten bei beiden betroffenen Patientinnen innerhalb der ersten 10 Minuten nach Beginn der Infusion auf³⁷, die Patientinnen erholten sich nach Behandlung der anaphylaktischen Reaktion vollständig und brachen die Studie ab.

Tabelle 4-131: Übersicht unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv) | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------|
| SOC PT | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| AMNOG Population b | | | |
| N | 284 | 286 | 287 |
| Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten | 0 | 6 | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 2 | 0 |
| Anaphylaktische Reaktion | 0 | 2 (SUE) | 0 |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 0 | 1 | 0 |
| Brustkrebs | 0 | 1 (SUE) | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 2 | 0 |
| Migräne | 0 | 1 | 0 |
| Psychogener Krampfanfall | 0 | 1 (SUE) | 0 |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | 0 | 1 | 0 |
| Schwangerschaft | 0 | 1 | 0 |

³⁷ Die Infusion von Eptinezumab erfolgt über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten(+15 min) in einem kontrollierten medizinischen Setting.

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv) | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------|
| SOC PT | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugter Begriff); SOC: <i>system organ class</i> (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis | | | |

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse ohne PT „Migräne“, AMNOG Population b

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate), ohne PT „Migräne“ | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|--------|
| | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 0 (0,0) | 1,0 [0,1; 16,3] | 1,0 [0,1; 16,1] | 0,0 [-1,0; 1,0] | 0,9936 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 5 (1,7) | 6,1 [0,7; 51,2] | 6,0 [0,7; 49,6] | 1,7 [-0,0; 3,5] | 0,0569 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 0 (0,0) | - | - | - | - |
| Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert. | | | | | | | |
| Für OR, RR und RD wurde jede Vierfeldertafel, die eine Nullzelle enthält durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle adjustiert. Für das RD wurde die Adjustierung auf Ebene der Vergleiche durchgeführt, d. h., wenn der Vergleich von 100 mg Eptinezumab eine Nullzelle enthielt, nicht aber der Vergleich von 300 mg vs. BSC (Placebo), so wurde nur ersterer entsprechend angepasst. Für die Berechnung der OR, RR und p-Werte wurde die Adjustierung auf Vergleich je Stratum-Level vorgenommen, d. h. nur Strata mit Nullzellen wurden adjustiert. | | | | | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko | | | | | | | |

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse ohne den bevorzugten Begriff „Migräne“ sind mit der Hauptanalyse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten, nahezu identisch. In der 300 mg-Eptinezumab-Gruppe ergibt sich in der Analyse im Vergleich ein Patient weniger, bei dem ein entsprechendes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist, dadurch ergibt sich auch für die 300 mg-Dosierung kein signifikanter Nachteil gegenüber BSC (Placebo).

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-133: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten pro Studienarm aufgetreten sind (SOC/PT), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie DELIVER | Häufige unerwünschte Ereignisse, SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten beobachtet wurden | | |
|---|--|-----------------------|---------------|
| SOC PT | Patienten mit Ereignis n (%) | | |
| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| AMNOG Population b | | | |
| | N | 284 | 286 |
| | | 286 | 287 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | 20 (7,0) | 20 (7,0) | 19 (6,6) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 8 (2,8) | 18 (6,3) | 14 (4,9) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 40 (14,1) | 51 (17,8) | 38 (13,2) |
| COVID-19 | 19 (6,7) | 17 (5,9) | 16 (5,6) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 14 (4,9) | 5 (1,7) | 11 (3,8) |
| Untersuchungen | 8 (2,8) | 11 (3,8) | 11 (3,8) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 20 (7,0) | 19 (6,6) | 15 (5,2) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 10 (3,5) | 18 (6,3) | 19 (6,6) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 6 (2,1) | 13 (4,5) | 11 (3,8) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 6 (2,1) | 10 (3,5) | 4 (1,4) |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugter Begriff); SOC: <i>system organ class</i> (Systemorganklasse) | | | |

Die Studie DELIVER wurde 2020/2021, d. h. während der Corona-Pandemie durchgeführt. Als Konsequenz ist COVID-19 ein PT, das nicht nur häufig aufgetreten ist, sondern auch das einzige PT darstellt, welches bei mehr als 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist. Auf Ebene der Systemorganklassen sind in 9 SOCs in einem Studienarm ≥ 10 Patienten betroffen. Die SOC mit den meisten Ereignissen sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Für alle in Tabelle 4-133 dargestellten SOC und PT wurden entsprechend der Vorgaben Effektschätzer berechnet, diese sind in der folgenden Tabelle 4-134 aufgelistet. Für keine der häufigen SOC oder PTs, für die entsprechend den Vorgaben Effektschätzer berechnet wurden, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Eptinezumab (beide Dosierungen) oder BSC (Placebo).

Tabelle 4-134: Ergebnisse für einzelne unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Woche 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | | Häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 10 Patienten) nach SOC und PT | | | | | |
|---|--------------------|--|-------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|
| | | Eptinezumab vs, BSC (Placebo) | | | | | |
| Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignissen (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p-Wert | |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 20 (7,0) | 1,1 [0,6; 2,0] | 1,1 [0,6; 2,0] | 0,4 [-3,7; 4,6] | 0,8398 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 20 (7,0) | 1,1 [0,6; 2,0] | 1,1 [0,6; 1,9] | 0,4 [-3,8; 4,5] | 0,8591 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 19 (6,6) | - | - | - | - |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 8 (2,8) | 0,6 [0,2; 1,4] | 0,6 [0,2; 1,4] | -2,1 [-5,2; 1,1] | 0,2014 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 18 (6,3) | 1,3 [0,6; 2,7] | 1,3 [0,7; 2,5] | 1,4 [-2,3; 5,2] | 0,4618 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 14 (4,9) | - | - | - | - |
| SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 40 (14,1) | 1,1 [0,7; 1,7] | 1,1 [0,7; 1,6] | 0,8 [-4,8; 6,5] | 0,7697 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 51 (17,8) | 1,4 [0,9; 2,2] | 1,3 [0,9; 2,0] | 4,6 [-1,3; 10,5] | 0,1298 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 38 (13,2) | - | - | - | - |
| PT COVID-19 | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 19 (6,7) | 1,2 [0,6; 2,4] | 1,2 [0,6; 2,3] | 1,1 [-2,8; 5,1] | 0,5816 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 17 (5,9) | 1,1 [0,5; 2,2] | 1,1 [0,6; 2,1] | 0,4 [-3,4; 4,2] | 0,8480 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 16 (5,6) | - | - | - | - |
| SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 14 (4,9) | 1,3 [0,6; 2,9] | 1,3 [0,6; 2,8] | 1,1 [-2,3; 4,5] | 0,5222 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 5 (1,7) | 0,4 [0,2; 1,3] | 0,5 [0,2; 1,3] | -2,1 [-4,8; 0,6] | 0,1307 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 11 (3,8) | - | - | - | - |

| Studie | | Häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 10 Patienten) nach SOC und PT | | | | | |
|--|--------------------|--|------------------------------|----------------|----------------|------------------|--------|
| | | Eptinezumab vs, BSC (Placebo) | | | | | |
| | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p-Wert |
| SOC Untersuchungen | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 8 (2,8) | 0,7 [0,3; 1,8] | 0,7 [0,3; 1,8] | -1,0 [-4,0; 1,9] | 0,5007 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 11 (3,8) | 1,0 [0,4; 2,4] | 1,0 [0,4; 2,3] | 0,0 [-3,1; 3,2] | 0,9953 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 11 (3,8) | - | - | - | - |
| SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 20 (7,0) | 1,4 [0,7; 2,7] | 1,3 [0,7; 2,6] | 1,8 [-2,1; 5,8] | 0,3658 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 19 (6,6) | 1,3 [0,6; 2,6] | 1,3 [0,7; 2,4] | 1,4 [-2,5; 5,3] | 0,4742 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 15 (5,2) | - | - | - | - |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 10 (3,5) | 0,5 [0,2; 1,1] | 0,5 [0,3; 1,1] | -3,1 [-6,7; 0,5] | 0,0924 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 18 (6,3) | 0,9 [0,5; 1,8] | 0,9 [0,5; 1,8] | -0,3 [-4,4; 3,7] | 0,8701 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 19 (6,6) | - | - | - | - |
| SOC Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 6 (2,1) | 0,5 [0,2; 1,5] | 0,6 [0,2; 1,5] | -1,7 [-4,5; 1,1] | 0,2280 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 13 (4,5) | 1,2 [0,5; 2,7] | 1,2 [0,5; 2,6] | 0,7 [-2,6; 4,0] | 0,6715 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 11 (3,8) | - | - | - | - |
| SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | |
| DELIVER AMNOG Population b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 6 (2,1) | 1,5 [0,4; 5,5] | 1,5 [0,4; 5,3] | 0,7 [-1,4; 2,9] | 0,5123 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 10 (3,5) | 2,6 [0,8; 8,3] | 2,5 [0,8; 7,9] | 2,1 [-0,4; 4,6] | 0,1034 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 4 (1,4) | - | - | - | - |
| <p>Analysen nach SOC und PT wurden durchgeführt, wenn mindestens 10 % der Patienten oder 10 Patienten <u>und</u> ≥ 1 % in einem Behandlungsarm ein entsprechendes Ereignis berichtet haben.</p> <p>Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) adjustiert.</p> | | | | | | | |

| Studie | | Häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 10 Patienten) nach SOC und PT | | | | | |
|--|---|--|-------------|-------------|-------------|--------|--|
| | | Eptinezumab vs, BSC (Placebo) | | | | | |
| Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p-Wert | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugter Begriff); RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; SOC: <i>system organ class</i> (Systemorganklasse) | | | | | | | |

Eine Auswertung einzelner SOC und PT wurde für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht durchgeführt, weil die beobachteten Gesamtraten in der AMNOG Population b mit 4 Ereignissen in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe (1,4 %) und 7 Ereignissen in der 300 mg-Eptinezumab-Gruppe (2,4 %) sehr niedrig waren (s. Tabelle 4-128). Die in der Studie DELIVER berichteten schwerwiegenden Ereignisse sind vollständig in Tabelle 4-137 gelistet.

Ergebnisse der Gesamtpopulation (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten), APTS-Population

| Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) | | | |
|--|--------------------|--------------------|---------------|
| APTS-Population | | | |
| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| N | 299 | 294 | 298 |
| Patienten mit UE, n (%) | 127 (42,5) | 120 (40,8) | 119 (39,9) |
| Patienten mit SUE, n (%) | 5 (1,7) | 7 (2,4) | 4 (1,3) |
| Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%) | 1 (0,3) | 6 (2,0) | 1 (0,3) |
| Todesfälle | 0 | 0 | 0 |
| APTS = <i>All Patients Treated Set</i> | | | |

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation (APTS) sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie.

Ein Patient in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe und ein Patient in der BSC (Placebo)-Gruppe, die die Behandlung aufgrund von einem unerwünschten Ereignis abgebrochen haben, sind nicht Teil der AMNOG Population b. Des Weiteren ist ein Patient der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe mit einem SUE nicht Teil der AMNOG Population b. Die einzelnen Ereignisse sind vollständig in den Tabellen Tabelle 4-137 und Tabelle 4-138 gelistet.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 1,5$ % der Patienten aufgetreten sind, APTS-Population

| Häufige unerwünschte Ereignisse | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| APTS-Population | | | |
| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| N | 299 | 294 | 298 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| Covid-19 | 20 (6,7) | 17 (5,8) | 16 (5,4) |
| Nasopharyngitis | 5 (1,7) | 9 (3,1) | 3 (1,0) |
| Fatigue | 2 (0,7) | 6 (2,0) | 4 (1,3) |
| Diarrhö | 0 | 5 (1,7) | 5 (1,7) |
| Übelkeit | 4 (1,3) | 5 (1,7) | 4 (1,3) |
| Harnwegsinfektion | 1 (0,3) | 5 (1,7) | 4 (1,3) |
| Schmerzen Oberbauch | 5 (1,7) | 4 (1,4) | 2 (0,7) |
| Arthralgie | 5 (1,7) | 4 (1,4) | 0 |
| Schwindelgefühl | 2 (0,7) | 4 (1,4) | 5 (1,7) |
| Rückenschmerzen | 5 (1,7) | 3 (1,0) | 4 (1,3) |
| APTS = <i>All Patients Treated Set</i> | | | |

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation (APTS) sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population b der DELIVER-Studie, der einzige PT, der bei über 10 Patienten in einer Behandlungsgruppe beobachtet wurde, ist eine COVID-19-Infektion.

Tabelle 4-137: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, APTS-Population

| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| APTS-Population | | | |
| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| N | 299 | 294 | 298 |
| SUE insgesamt | 5 | 7 | 4 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |

| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | | | |
|---|---------|---------|---------|
| Anaphylaktische Reaktion | 0 | 2 (0,7) | 0 |
| COVID-19 | 1 (0,3) | 2 (0,7) | 0 |
| Brustkrebs | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| Bandscheibenprotrusion | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| Psychogener Krampfanfall | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| Krampfanfall | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| Radikulopathie der Halswirbel | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Cholelithiasis | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Gehirnerschütterung | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Fraktur der Hand | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Humerusfraktur | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Migräne | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Periarthritis | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Netzhautablösung | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Verkehrsunfall | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| Suizidgedanken | 0 | 0 | 1 (0,3) |
| APTS = All Patients Treated Set | | | |

Tabelle 4-138: Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, APTS-Population

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| APTS-Population | | | |
| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| N | 299 | 294 | 298 |
| Insgesamt | 1 | 6 | 1 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| Anaphylaktische Reaktion | 0 | 2 (0,7) | 0 |
| Brustkrebs | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| Psychogener Krampfanfall | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| Überempfindlichkeit | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Migräne | 0 | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Schwangerschaft | 0 | 1 (0,3) | 0 |
| APTS = All Patients Treated Set | | | |

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation (APTS) b sind konsistent mit den Ergebnissen der AMNOG Population der DELIVER-Studie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.16 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-139: Operationalisierung von Ereignissen von besonderem Interesse/Einzelergebnissen

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | <p>Unerwünschte Ereignisse werden über den gesamten Studienverlauf erhoben und bei den Studienvisiten (persönliche Visiten oder Telefonkontakten) abgefragt. Diese finden zum Screening, zur Baseline und dann nach Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24 statt.</p> <p><u>Prädefinierte Ereignisse von besonderem Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardio/-zerebrovaskuläre Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzrhythmusstörungen (SMQ, eng) ○ Herzinsuffizienz (SMQ, eng) ○ Kardiomyopathie (SMQ, eng) ○ Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems (SMQ, eng) ○ Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, eng) ○ Hypertonie (SMQ, eng) ○ Ischämische Herzkrankheit (SMQ, eng) ○ Pulmonale Hypertonie (SMQ, eng) ○ Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ, eng) • Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen <ul style="list-style-type: none"> ○ Angioödem und Urtikaria (HLGT, nur primäre PTs) |

- Erkrankungen der Bronchien (ausschließlich Neubildungen) (HLGT, nur primäre PTs)
- Reaktionen an der Infusionsstelle
- Klinische Zeichen und Symptome der Weichteile des Mundes (HLT, nur primäre PTs)
- Schwellungen und Ödeme der Weichteile des Mundes (HLT, nur primäre PTs)
- Pruritus ANE (nur primäre PTs)
- Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE (HLT, nur primäre PTs)
- Atemwegserkrankungen ANE (HLGT, nur primäre PTs)
- Klinische Zeichen und Symptome der Atemwege (HLGT, nur primäre PTs)
- Erkrankungen der oberen Atemwege (ausschließlich Infektionen) (HLGT, nur primäre PTs)
- Hepatische Ereignisse
 - Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Umfassende Suche (SMQ, eng)
- Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen
 - Anaphylaktische Reaktion (SMQ, eng)
 - Angioödem (SMQ, eng)
 - Hypersensibilität (SMQ, eng)
- Krampfanfälle
 - Konvulsionen (SMQ, eng)

C-SSRS

Mit Hilfe der C-SSRS wird erfasst, ob bei den Patienten suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten vorliegt. Der C-SSRS wird im Studienzentrum durch den dafür autorisierten Bewerter erhoben, die Erhebung findet vor Infusion der Studienmedikation statt (Screening, Baseline, Woche 12 und Woche 24).

ANE: nicht anderswo klassifiziert; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; HLGT: High Level Group Term; HLT: High Level Term; PT: *Preferred Term* (Bevorzugter Begriff); SMQ: *Standardised MedDRA Query*

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisse von besonderem Interesse/Einzelereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie DELIVER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Das FAS (Full Analysis Set), welches der AMNOG Population b zugrunde liegt, macht 99,8 % der randomisierten Patienten der DELIVER-Studie aus (890 von 892 Patienten), das ITT-Prinzip ist damit adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse insgesamt als niedrig eingestuft (die Dokumentation der Einstufung findet sich in Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Ereignisse von besonderem Interesse, AMNOG Population b

| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| AMNOG-Population b | | | |
| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| N | 284 | 286 | 287 |
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Patienten mit AESI insgesamt | 19 (6,7) | 21 (7,3) | 17 (5,9) |
| Kardio/-zerebrovaskuläre Ereignisse | 9 (3,2) | 4 (1,4) | 7 (2,4) |
| Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen | 4 (1,4) | 7 (2,4) | 2 (0,7) |
| Hepatische Ereignisse | 2 (0,7) | 2 (0,7) | 4 (1,4) |
| Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen | 5 (1,8) | 9 (3,1) ^a | 6 (2,1) |
| Krampfanfälle | 0 | 1 (0,3) ^b | 0 |
| Suizidgedanken und suizidales Verhalten | 0 | 0 | 1 (0,3) ^b |
| ^a Darin enthalten sind 2 Patienten mit SUEs: anaphylaktische Reaktionen | | | |
| ^b SUE | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-142: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Woche 1 – 24) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, AMNOG Population b

| Studie | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | | | | | |
|---------------------------|---|--------------------|-----|----------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------|
| | Ereignisart | Behandlung | N | n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| DELIVER | Patienten mit AESI insgesamt ^a | Eptinezumab 100 mg | 284 | 19 (6,7) | 1,1 [0,6; 2,2] | 1,1 [0,6; 2,1] | 0,008 [-0,032; 0,048] | 0,7060 |
| | | Eptinezumab 300 mg | 286 | 21 (7,3) | 1,3 [0,6; 2,4] | 1,2 [0,7; 2,3] | 0,014 [-0,027; 0,055] | 0,4961 |
| | | BSC (Placebo) | 287 | 17 (5,9) | - | - | - | - |
| | Kardio/-zerebrovaskuläre Ereignisse ^b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 9 (3,2) | 1,31 [0,48; 3,56] | 1,30 [0,49; 3,44] | 0,01 [-0,02; 0,03] | 0,6226 |
| | | Eptinezumab 300 mg | 286 | 4 (1,4) | 0,57 [0,16; 1,96] | 0,57 [0,17; 1,94] | -0,01 [-0,03; 0,01] | 0,5448 |
| | | BSC (Placebo) | 287 | 7 (2,4) | - | - | - | - |
| | Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen ^b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 4 (1,4) | 2,04 [0,37; 11,20] | 2,02 [0,37; 10,95] | 0,01 [-0,01; 0,02] | 0,4486 |
| | | Eptinezumab 300 mg | 286 | 7 (2,4) | 3,58 [0,74; 17,36] | 3,51 [0,74; 16,76] | 0,02 [-0,003; 0,04] | 0,1063 |
| | | BSC (Placebo) | 287 | 2 (0,7) | - | - | - | - |
| | Hepatische Ereignisse ^b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 2 (0,7) | 0,50 [0,09; 2,76] | 0,51 [0,09; 2,74] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0,6859 |
| | | Eptinezumab 300 mg | 286 | 2 (0,7) | 0,50 [0,09; 2,74] | 0,50 [0,09; 2,72] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0,6859 |
| | | BSC (Placebo) | 287 | 4 (1,4) | - | - | - | - |
| | Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen ^b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 5 (1,8) | 0,84 [0,25; 2,78] | 0,84 [0,26; 2,73] | -0,003 [-0,03; 0,02] | 1,000 |
| | | Eptinezumab 300 mg | 286 | 9 (3,1) | 1,52 [0,53; 4,33] | 1,51 [0,54; 4,17] | 0,01 [-0,02; 0,04] | 0,4480 |
| | | BSC (Placebo) | 287 | 6 (2,1) | - | - | - | - |
| | Krampfanfälle ^b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 0 | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | | | | | |
|---|--|--------------------|-----|---------|-------------------|-------------------|-----------------------|--------|
| | Ereignisart | Behandlung | N | n (%) | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p-Wert |
| | | Eptinezumab 300 mg | 286 | 1 (0,3) | 3,02 [0,12; 74,5] | 3,01 [0,12; 73,6] | 0,003 [-0,003; 0,01] | 0,4991 |
| | | BSC (Placebo) | 287 | 0 | - | - | - | - |
| | Suizidgedanken und suizidales Verhalten ^b | Eptinezumab 100 mg | 284 | 0 | 0,34 [0,01; 8,27] | 0,34 [0,01; 8,23] | -0,003 [-0,01; 0,003] | 1,000 |
| | | Eptinezumab 300 mg | 286 | 0 | 0,33 [0,01; 8,21] | 0,33 [0,01; 8,18] | -0,003 [-0,01; 0,003] | 1,000 |
| | | BSC (Placebo) | 287 | 1 (0,3) | - | - | - | - |
| <p>a: Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR, RR und p-Wert sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) adjustiert.</p> <p>b: Die Effektschätzer wurden auf Basis der jeweiligen Vierfeldertafel berechnet. Bei Vorliegen von Nullzellen wurde 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit addiert.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> | | | | | | | | |

In den drei Behandlungsgruppen 100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab und BSC (Placebo) sind jeweils < 20 Patienten mit einem prädefinierten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (AESI, *adverse event of special interest*) berichtet worden. Die Anteile waren mit 6,7 %, 7,3 % und 5,9 % in den Behandlungsgruppen ähnlich verteilt. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Auch für die einzelnen MedDRA-Recherchen, die im Studienprotokoll prädefiniert wurden, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Eptinezumab-Behandlungsarmen und BSC (Placebo) festgestellt. Es wurde kein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse bei 10 oder mehr Patienten in irgendeinem Behandlungsarm beobachtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind in der Studie DELIVER in niedrigen Raten aufgetreten (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.15), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die die AESI-Definitionen erfüllen, sind in der 300 mg-Eptinezumab-Behandlungsgruppe 2 Fälle von anaphylaktischen Reaktion (s. Ausführungen zu unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten, in Abschnitt 4.3.1.3.1.15) sowie ein Krampfanfall und in der BSC (Placebo)-Gruppe ein Patient mit Suizidgedanken.

Ergebnisse der Gesamtpopulation (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Ereignisse von besonderem Interesse, Gesamtpopulation

| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------|
| APTS-Population | | | |
| | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) |
| N | 299 | 294 | 298 |
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Patienten mit AESI insgesamt | 21 (7,0) | 22 (7,5) | 18 (6,0) |
| Kardio/-zerebrovaskuläre Ereignisse | 9 (3,0) | 4 (1,4) | 8 (2,7) |
| Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen | 5 (1,7) | 7 (2,4) | 2 (0,7) |
| Hepatische Ereignisse | 2 (0,7) | 2 (0,7) | 4 (1,3) |
| Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen | 6 (2,0) | 10 (3,4) (2 SUE) | 6 (2,0) |
| Krampfanfälle | 0 | 1 (0,3) (SUE) | 0 |
| Suizidgedanken und suizidales Verhalten | 0 | 0 | 1 (0,3) (SUE) |
| APTS = All Patients Treated Set | | | |

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation stimmen mit den Ergebnissen der AMNOG-Population b gut überein. Insgesamt ist die Ereignisrate für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie DELIVER gering, die meisten Ereignisse waren im Ausmaß moderat oder mild. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden bei 4 Patienten beobachtet, davon 2 Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen, die zum Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führten (s. oben), sowie ein Patient mit einem Krampfanfall in der 300 mg-Eptinezumab-Gruppe und ein Patient mit Selbstmordgedanken in der BSC (Placebo)-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung

b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

Die generelle Übertragbarkeit der Studienergebnisse von DELIVER auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 erläutert. Für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse/Einzelereignisse ergibt sich keine abweichende Einschätzung.

4.3.1.3.1.17 Zusammenfassende Darstellung der DELIVER-Ergebnisse für die AMNOG Population b (Eptinezumab vs. BSC (Placebo))

In den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.16 sind die Studienergebnisse der Studie DELIVER für die AMNOG Population b pro Endpunkt dargestellt (Eptinezumab vs. BSC (Placebo); Fragestellung b2). In der folgenden Tabelle 4-144 sind die Ergebnisse noch einmal zusammenfassend für beide Dosierungen und beide Beobachtungsintervalle dargestellt.

Der primäre Endpunkt der Studie DELIVER war die Änderung der Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 1 – 12. Zusätzlich wurden Patienten mit einer Reduktion um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% ausgewertet. Weitere patientenrelevante Morbiditätsendpunkte der Studie waren Migräneattacken/Monat, Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung, Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation, Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität, Kopfschmerztag/Monat, Kopfschmerzepisoden/Monat, Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität, MBS (Most Bothersome Symptom), PGIC (Patient Global Impression of Change) und der Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS. Für alle Morbiditätsendpunkte – ohne Ausnahme – waren die Ergebnisse signifikant zugunsten von Eptinezumab.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-144: Ergebnisdarstellung über alle Endpunkte, Dosierungen und Beobachtungsintervalle, 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 | | - ^a 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 |
| 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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Ergebnis [95%-KI] | |
|---|--|---|--|--|--|
| | | 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
| 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 |
| Kopfschmerztage/ 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] ^e 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] ^e 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 |
| | Reduktion um 100 % | <u>Woche 1 – 12</u> Eptinezumab 100 mg: 4,3 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,0200 | <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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Ergebnis [95%-KI] | |
|--|--|---|--|---|--|
| | | 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
| 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 |
| | 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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
|---|--|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
|---|--|--|---|---|--|
| | | Woche 12 | Woche 24 | Woche 12 | Woche 24 |
| 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] ^b | MD = 14,0 [10,3; 17,7]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,49; 0,83] ^b | MD = 13,8 [10,2; 17,4] p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [0,47; 0,81] ^b | MD = 14,1 [10,5; 17,7] p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,50; 0,84] ^b |
| | Responder ≥ 15 Punkte | RR = 1,55 [1,29; 1,86] p < 0,0001 | RR = 1,42 [1,19; 1,69] p < 0,0001 | RR = 1,61 [1,35; 1,93] p < 0,0001 | 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 | |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | | <u>Woche 1 – 24</u> - ^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 | |
| Häufige unerwünschte Ereignisse und Ereignisse von besonderem Interesse | | <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 | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | Ergebnis [95%-KI] 100 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | Ergebnis [95%-KI] 300 mg Eptinezumab vs. BSC (Placebo) |
|---|---|---|
| <p>^aWeder 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]</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 ($\geq 50\%$) 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 (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 ($\geq 75\%$) 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 (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 ($\geq 50\%$ 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 (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 ($\geq 75\%$ 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 (2,4 % in Woche 1 – 12 und 7,0 % in Woche 13 – 24)</p> | | |

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.³⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die Nutzenbewertung wird die Teilpopulation „AMNOG Population b“ der Studie DELIVER herangezogen, die Subgruppenanalysen sind gemäß der Vorgaben für diese Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchgeführt worden.

Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale durchgeführt worden, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse darüber hinaus nur dann durchgeführt worden, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm für keine Dosierung und keinen Erhebungszeitpunkt statistisch signifikant ist, sind in einem separaten Anhang des vorliegenden Moduls 4 dargestellt (Anhang 4-G).

Subgruppenanalysen, die für den primären Endpunkt im statistischen Analyseplan prädefiniert waren und durchgeführt wurden, sind:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Stratum bzw. Migränesubtyp (EM vs. CM)
- Alter (≤ 35 Jahre vs. > 35 Jahre)
- Diagnose Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (ja vs. nein)
- Anzahl vorheriger Therapieversagen (2 vs. > 2)

Für Details s. Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.5.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4 -145: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen, AMNOG Population b

| Endpunkt Studie | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | Geschlecht (männlich/weiblich) | Stratum (EM/CM) | MOH (ja/nein) | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|--|
| Gesamtmortalität^a | | | | | |
| DELIVER | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| Migränetage/Monat | | | | | |
| DELIVER | ●/○ ^a | ●/○ ^a | ●/○ ^a | ●/○ ^a | ●/○ ^a |
| Migräneattacken/Monat | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Kopfschmerztage/Monat | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Kopfschmerzepisoden/Monat | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| MBS (Most Bothersome Symptom) | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Studie | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | Geschlecht (männlich/weiblich) | Stratum (EM/CM) | MOH (ja/nein) | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------|------------------------------------|
| PGIC (Patient Global Impression of Change) | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| EQ-5D VAS (Gesundheitszustand) | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| MSQ (Migraine Specific Quality of Life) | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^b | | | | | |
| DELIVER | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten^b | | | | | |
| DELIVER | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Unerwünschte Ereignisse, häufige Ereignisse nach SOC und PT^c | | | | | |
| DELIVER | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)^b | | | | | |
| DELIVER | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>^aPrädefiniert lediglich für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert, Subgruppenanalysen für Responderanalysen (Reduktion um mindestens 50 % bzw. mindestens 75 %) wurden ergänzend durchgeführt.</p> <p>^bSubgruppenanalysen sind nur aussagekräftig, wenn ausreichen Ereignisse eingetreten sind (> 10 Ereignisse pro Subgruppe als Richtwert). Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, und einzelne SMQs, die im Rahmen der AESI-Auswertungen ausgewertet wurden, sind nicht ausreichend Ereignisse für entsprechend aussagekräftige Subgruppenanalysen aufgetreten, auf eine Berechnung wurde verzichtet.</p> | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Studie | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | Geschlecht (männlich/weiblich) | Stratum (EM/CM) | MOH (ja/nein) | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------|------------------------------------|
| °Es wurden keine signifikanten Effekte für Auswertungen nach SOC und PT beobachtet, daher entfällt die Durchführung von Subgruppenanalysen CM: Chronische Migräne; EM: Episodische Migräne; MOH: <i>medication overuse headache</i> (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz) | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-146 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1 Übersicht der Subgruppenergebnisse (Interaktions-p-Werte)

Tabelle 4-146: Interaktionsterme (p-Werte) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DELIVER, Woche 1 – 12 (Sicherheit über 24 Wochen)

| Endpunkt Analyse | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | | Geschlecht (männlich/weiblich) | | Stratum (EM/CM) | | MOH (ja/nein) | | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) | |
|---|-----------------------------|--------|--------------------------------|--------|-----------------|---------------|---------------|--------|------------------------------------|--------|
| | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg |
| Migränetage/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,5738 | 0,0917 | 0,5383 | 0,3016 | 0,4368 | 0,5462 | 0,9484 | 0,0841 | 0,7850 | 0,1315 |
| Responder ≥ 50 % | 0,9419 | 0,8786 | 0,2446 | 0,8026 | 0,1434 | 0,0101 | 0,6890 | 0,8020 | 0,5785 | 0,6176 |
| Responder ≥ 75 % | 0,4231 | 0,4466 | 0,2216 | 0,1886 | 0,9110 | 0,7106 | 0,3020 | 0,3545 | 0,8520 | 0,5090 |
| Migräneattacken/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,8260 | 0,5088 | 0,7578 | 0,2252 | 0,5139 | 0,6722 | 0,1249 | 0,0663 | 0,6076 | 0,0945 |
| Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,7957 | 0,1204 | 0,7759 | 0,4522 | 0,1247 | 0,0513 | 0,3239 | 0,3981 | 0,8231 | 0,5475 |
| Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung^a | | | | | | | | | | |
| Anteil | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Analyse | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | | Geschlecht (männlich/weiblich) | | Stratum (EM/CM) | | MOH (ja/nein) | | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) | |
|---|--------------------------------|--------|-----------------------------------|---------------|--------------------|---------------|------------------|--------|--|--------|
| | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg |
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,8744 | 0,9301 | 0,3696 | 0,0120 | 0,2191 | 0,6205 | 0,7536 | 0,2900 | 0,8834 | 0,0972 |
| Kopfschmerztag/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,7187 | 0,2280 | 0,6387 | 0,3285 | 0,3458 | 0,5766 | 0,7219 | 0,2918 | 0,8941 | 0,0664 |
| Responder ≥ 50 % | 0,9645 | 0,6918 | 0,3232 | 0,8450 | 0,6434 | 0,1848 | 0,7223 | 0,6957 | 0,3411 | 0,6451 |
| Responder ≥ 75 % | 0,7130 | 0,4016 | 0,7216 | 0,8381 | 0,9849 | 0,9045 | 0,2750 | 0,4101 | 0,4245 | 0,7351 |
| Kopfschmerzepisoden/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,8756 | 0,6109 | 0,8432 | 0,1809 | 0,2207 | 0,6057 | 0,0188 | 0,0624 | 0,6162 | 0,0700 |
| Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,7361 | 0,0754 | 0,9449 | 0,3723 | 0,1164 | 0,0827 | 0,2528 | 0,4480 | 0,8587 | 0,6439 |
| MBS | | | | | | | | | | |
| Gruppenunterschied | 0,6769 | 0,1791 | 0,3533 | 0,2413 | 0,6240 | 0,5069 | 0,4657 | 0,0653 | 0,7257 | 0,5360 |
| PGIC | | | | | | | | | | |
| Gruppenunterschied | 0,9927 | 0,7806 | 0,4066 | 0,2332 | 0,1849 | 0,1678 | 0,0783 | 0,3567 | 0,7883 | 0,2957 |
| EQ-5D VAS | | | | | | | | | | |
| Verbesserung gegenüber dem Baselinewert | 0,8590 | 0,2494 | 0,1711 | 0,0019 | 0,0177 | 0,0003 | 0,5960 | 0,6775 | 0,0496 | 0,2945 |
| Verbesserung ≥ 15 Punkte | 0,4506 | 0,4964 | 0,0102 | 0,0341 | 0,0117 | 0,0082 | 0,7906 | 0,1561 | 0,7944 | 0,4333 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Analyse | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | | Geschlecht (männlich/weiblich) | | Stratum (EM/CM) | | MOH (ja/nein) | | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) | |
|---|--------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--------------------|--------|------------------|--------|--|--------|
| | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg |
| HIT-6 | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,4556 | 0,7380 | 0,5419 | 0,2738 | 0,1159 | 0,3919 | 0,0223 | 0,0687 | 0,8480 | 0,1784 |
| Verbesserung ≥ 5 Punkte | 0,8315 | 0,1943 | 0,6216 | 0,2863 | 0,9832 | 0,2077 | 0,0324 | 0,4332 | 0,3530 | 0,2532 |
| Verbesserung ≥ 6,3 Punkte | 0,8938 | 0,3174 | 0,4437 | 0,1867 | 0,8287 | 0,3174 | 0,0745 | 0,7064 | 0,8206 | 0,1999 |
| MSQ – Einschränkung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | |
| Verbesserung gegenüber dem Baselinewert | 0,9751 | 0,5951 | 0,7138 | 0,6826 | 0,3508 | 0,5402 | 0,4387 | 0,3034 | 0,9932 | 0,3510 |
| Verbesserung ≥ 15 Punkte | 0,7637 | 0,8638 | 0,2693 | 0,6209 | 0,8905 | 0,3988 | 0,4014 | 0,7434 | 0,7765 | 0,7974 |
| MSQ – Verhinderung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | |
| Verbesserung gegenüber dem Baselinewert | 0,6133 | 0,8886 | 0,7742 | 0,8564 | 0,2468 | 0,4876 | 0,2945 | 0,6189 | 0,8969 | 0,3553 |
| Verbesserung ≥ 15 Punkte | 0,4276 | 0,6414 | 0,7659 | 0,3905 | 0,1396 | 0,6880 | 0,2839 | 0,0964 | 0,6768 | 0,7156 |
| MSQ – Emotionale Funktion | | | | | | | | | | |
| Verbesserung gegenüber dem Baselinewert | 0,9026 | 0,4391 | 0,8352 | 0,7324 | 0,2946 | 0,3851 | 0,7799 | 0,8594 | 0,9894 | 0,4350 |
| Verbesserung ≥ 15 Punkte | 0,2609 | 0,5410 | 0,3669 | 0,2340 | 0,7373 | 0,4191 | 0,2963 | 0,2132 | 0,9591 | 0,4946 |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | | |
| Patienten mit Ereignis | 0,0689 | 0,1175 | 0,2283 | 0,7762 | 0,8241 | 0,8559 | 0,6181 | 0,7030 | 0,9770 | 0,8171 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Analyse | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | | Geschlecht (männlich/weiblich) | | Stratum (EM/CM) | | MOH (ja/nein) | | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) | |
|--|--------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--------------------|--------|------------------|--------|--|--------|
| | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate AESI) | | | | | | | | | | |
| Patienten mit Ereignis | 0,9431 | 0,5238 | 0,1369 | 0,1933 | 0,3125 | 0,0511 | 0,0809 | 0,1904 | 0,8690 | 0,2496 |
| <p>^aDer Endpunkt „Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung“ wurde als Wahrscheinlichkeit, an Tag 1 an Migräne zu leiden, ausgewertet, da nicht alle Patienten am ersten Tag einen Eintrag im Patiententagebuch aufweisen. Als Ergebnis der Analyse wurde anstatt eines binären oder kontinuierlichen Effektschätzers eine prozentuale Wahrscheinlichkeit erhalten. Die Berechnung von Interaktionen wird für einen so berechneten Endpunkt nicht als sinnvoll erachtet, die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen sind in Anhang 4-G vollständig dargestellt.</p> <p>n. b.: nicht berechnet</p> | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-147: Interaktionsterme (p-Werte) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DELIVER, Woche 13 – 24

| Endpunkt Analyse | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | | Geschlecht (männlich/weiblich) | | Stratum (EM/CM) | | MOH (ja/nein) | | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) | |
|---|--------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--------------------|---------------|------------------|--------|--|--------|
| | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg |
| Migränetage/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,4179 | 0,1267 | 0,7612 | 0,6103 | 0,1570 | 0,4400 | 0,9709 | 0,3944 | 0,4754 | 0,2634 |
| Responder ≥ 50 % | 0,1280 | 0,2581 | 0,9296 | 0,9282 | 0,1891 | 0,3668 | 0,1356 | 0,1952 | 0,9725 | 0,4317 |
| Responder ≥ 75 % | 0,3598 | 0,4393 | 0,3779 | 0,4369 | 0,9200 | 0,9251 | 0,4053 | 0,4678 | 0,4845 | 0,9713 |
| Migräneattacken/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,5825 | 0,2959 | 0,9139 | 0,8172 | 0,9840 | 0,6944 | 0,8057 | 0,7137 | 0,4456 | 0,3378 |
| Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität | | | | | | | | | | |
| Prozentualer Anteil, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,9357 | 0,3991 | 0,3325 | 0,5225 | 0,4435 | 0,0398 | 0,7476 | 0,6860 | 0,7172 | 0,7479 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Analyse | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | | Geschlecht (männlich/weiblich) | | Stratum (EM/CM) | | MOH (ja/nein) | | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) | |
|---|--------------------------------|--------|-----------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|--|--------|
| | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg |
| Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung^a | | | | | | | | | | |
| Prozentualer Anteil | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,9655 | 0,9021 | 0,7472 | 0,9374 | 0,1681 | 0,5127 | 0,9865 | 0,5308 | 0,6335 | 0,3840 |
| Kopfschmerztage/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,4946 | 0,2423 | 0,7759 | 0,9087 | 0,1718 | 0,4725 | 0,9961 | 0,4191 | 0,6040 | 0,2715 |
| Responder ≥ 50 % | 0,1045 | 0,1959 | 0,5767 | 0,8936 | 0,1357 | 0,1842 | 0,1811 | 0,2097 | 0,8342 | 0,7103 |
| Responder ≥ 75 % | 0,8595 | 0,8356 | 0,2060 | 0,2441 | 0,9428 | 0,9205 | 0,4824 | 0,5185 | 0,2571 | 0,5186 |
| Kopfschmerzepisoden/Monat | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,7454 | 0,3854 | 0,9526 | 0,8442 | 0,9920 | 0,6256 | 0,7606 | 0,6873 | 0,4534 | 0,2928 |
| Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität | | | | | | | | | | |
| Prozentualer Anteil, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,9267 | 0,2635 | 0,6601 | 0,3896 | 0,3320 | 0,0534 | 0,6881 | 0,6393 | 0,7638 | 0,8544 |
| MBS | | | | | | | | | | |
| Gruppenunterschied | 0,8307 | 0,2718 | 0,2517 | 0,0980 | 0,3753 | 0,8562 | 0,1785 | 0,0431 | 0,4633 | 0,2371 |
| PGIC | | | | | | | | | | |
| Gruppenunterschied | 0,8131 | 0,6553 | 0,2872 | 0,2247 | 0,3417 | 0,1717 | 0,1789 | 0,3363 | 0,7938 | 0,7008 |
| EQ-5D VAS | | | | | | | | | | |
| Verbesserung gegenüber dem Baselinewert | 0,7293 | 0,0973 | 0,0830 | 0,0016 | 0,0157 | < 0,0001 | 0,9339 | 0,3237 | 0,4007 | 0,1802 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Analyse | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | | Geschlecht (männlich/weiblich) | | Stratum (EM/CM) | | MOH (ja/nein) | | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) | |
|---|--------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--------------------|--------|------------------|--------|--|--------|
| | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg |
| Verbesserung ≥ 15 Punkte | 0,0880 | 0,7506 | 0,8262 | 0,0946 | 0,7260 | 0,4588 | 0,5540 | 0,8572 | 0,4372 | 0,8374 |
| HIT-6 | | | | | | | | | | |
| Veränderung gegenüber dem Baselinewert | 0,2371 | 0,9609 | 0,3138 | 0,8281 | 0,9242 | 0,6880 | 0,1262 | 0,2962 | 0,4652 | 0,1662 |
| Verbesserung ≥ 5 Punkte | 0,3631 | 0,4074 | 0,8143 | 0,4340 | 0,9228 | 0,6261 | 0,0618 | 0,4114 | 0,5302 | 0,9325 |
| Verbesserung ≥ 6,3 Punkte | 0,1635 | 0,7809 | 0,8506 | 0,4267 | 0,7743 | 0,8375 | 0,0236 | 0,1658 | 0,7687 | 0,8137 |
| MSQ – Einschränkung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | |
| Verbesserung gegenüber dem Baselinewert | 0,8896 | 0,8699 | 0,6929 | 0,9350 | 0,1836 | 0,5055 | 0,2531 | 0,6413 | 0,9377 | 0,1311 |
| Verbesserung ≥ 15 Punkte | 0,2967 | 0,6169 | 0,9807 | 0,5770 | 0,2782 | 0,7813 | 0,3045 | 0,4976 | 0,8801 | 0,6954 |
| MSQ – Verhinderung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | |
| Verbesserung gegenüber dem Baselinewert | 0,5906 | 0,8284 | 0,7495 | 0,9404 | 0,1387 | 0,2286 | 0,1516 | 0,3515 | 0,9031 | 0,2363 |
| Verbesserung ≥ 15 Punkte | 0,1715 | 0,7212 | 0,3706 | 0,5720 | 0,0517 | 0,2123 | 0,6598 | 0,2700 | 0,0898 | 0,5381 |
| MSQ – Emotionale Funktion | | | | | | | | | | |
| Verbesserung gegenüber dem Baselinewert | 0,9849 | 0,5031 | 0,6447 | 0,9093 | 0,6295 | 0,1359 | 0,8157 | 0,6051 | 0,9739 | 0,2586 |
| Verbesserung ≥ 15 Punkte | 0,2723 | 0,8786 | 0,8981 | 0,4403 | 0,4736 | 0,1286 | 0,7055 | 0,8969 | 0,4328 | 0,0786 |
| Sicherheitsendpunkte wurden über die gesamte randomisierte kontrollierte Studienphase (Woche 1 – 24) erhoben worden. Ergebnisse der entsprechenden Subgruppenanalysen (Interaktions-p-Werte) sind in Tabelle 4-146 dargestellt. | | | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunkt Analyse | Alter (≤35 Jahre/>35 Jahre) | | Geschlecht (männlich/weiblich) | | Stratum (EM/CM) | | MOH (ja/nein) | | Vorheriges Therapieversagen (2/>2) | |
|--|--------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--------------------|--------|------------------|--------|--|--------|
| | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg | 100 mg | 300 mg |
| <p>^aDer Endpunkt „Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung“ wurde als Wahrscheinlichkeit, an Tag 1 an Migräne zu leiden, ausgewertet, da nicht alle Patienten am ersten Tag einen Eintrag im Patiententagebuch aufweisen. Als Ergebnis der Analyse wurde anstatt eines binären oder kontinuierlichen Effektschätzers eine prozentuale Wahrscheinlichkeit erhalten. Die Berechnung von Interaktionen wird für einen so berechneten Endpunkt nicht als sinnvoll erachtet, die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen sind in Anhang 4-G vollständig dargestellt.</p> <p>n. b.: nicht berechnet</p> | | | | | | | | | | |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Studie DELIVER wurden die fünf Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, Migränesubtyp, MOH und Anzahl versagter Vortherapien untersucht. Für den Migränesubtyp (Reduktion der MMD um $\geq 50\%$ und EQ-5D VAS), das Geschlecht (männlich/weiblich) und das Vorhandensein eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (Kopfschmerzepisoden/Monat und HIT-6) wurde für mehr als einen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt eine signifikante Interaktion beobachtet. Die Relevanz dieser Ergebnisse und mögliche Konsequenzen für die Nutzenbewertung werden im folgenden Abschnitt 4.3.1.3.2.2 diskutiert.

Über die systematische Informationsbeschaffung wurde mit DELIVER eine direkt vergleichende Studie identifiziert, die zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet ist (Patientenpopulation b, Fragestellung b2). Da nicht mehrere Studien vorliegen, die die gleiche medizinische Fragestellung untersuchen, entfällt auch eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionsterm

Tabelle 4-148: Endpunkte/Analysen mit positivem Interaktionstest für mindestens ein Subgruppenmerkmal

| Endpunkt/Analyse | Subgruppenmerkmal mit positivem Interaktionstest |
|---|--|
| Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 % | <ul style="list-style-type: none"> • Migränesubtyp (EM/CM) |
| Kopfschmerzepisoden/Monat (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | <ul style="list-style-type: none"> • MOH (ja/nein) |
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation | <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich/weiblich) |
| EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | <ul style="list-style-type: none"> • Migränesubtyp (EM/CM) • Anzahl versagter Vortherapien ($2/> 2$) • Geschlecht (männlich/weiblich) |
| EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | <ul style="list-style-type: none"> • Migränesubtyp (EM/CM) • Geschlecht (männlich/weiblich) |
| HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | <ul style="list-style-type: none"> • MOH (ja/nein) |
| HIT-6 (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 5 Punkte bzw. 6,3 Punkte) | <ul style="list-style-type: none"> • MOH (ja/nein) |

Beim überwiegenden Teil der patientenrelevanten Endpunkte und Analysen trat im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen keine signifikante Interaktion auf. Der einzige Endpunkt, für den für mehr als ein Subgruppenmerkmal eine Interaktion beobachtet wurde, war der EQ-5D VAS (sowohl für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert als auch für die Responderanalyse). Dabei wurden für die beiden Merkmale Migränesubtyp (EM/CM) und Geschlecht in beiden Analysen Interaktionen beobachtet. Eine entsprechende Interaktion für die

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anzahl an Vortherapien ergab sich lediglich für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert. Da ca. 90 % der Population der DELIVER weiblich ist, ist die männliche Subpopulation ziemlich klein, so dass die Relevanz dieser Subgruppenanalyse für die Aussage eines Zusatznutzens als gering bewertet wird. In Bezug auf den Migränesubtyp (EM/CM) kann eine tatsächliche Interaktion nicht ausgeschlossen werden.

In den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.10 sind die Ergebnisse auf Subgruppenebene angegeben, für die für mindestens einen Erhebungszeitraum (Woche 1 – 12 und/oder Woche 13 – 24) bei mindestens einer Dosierung (100 mg Eptinezumab oder 300 mg Eptinezumab) eine signifikante Interaktion ($p < 0,05$) beobachtet wurde. Die Ergebnisse der weiteren Subgruppenanalysen sind in einem separaten Anhang zu Modul 4 (Anhang 4-G) dargestellt.

4.3.1.3.2.2.1 Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %

Für die Reduktion der monatlichen Migränetage um mindestens 50 % wurde für die 300 mg Dosis und den Beobachtungszeitraum Woche 1 – 12 eine signifikante Interaktion in Bezug auf das Merkmal Migränesubtyp (EM/CM) beobachtet.

Tabelle 4-149: Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 %, Subgruppenanalyse nach Migränesubtyp, AMNOG Population b

| Studie DELIVER Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 % | | | | | | | | |
|---|-----------------------|---------------|-----|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | |
| Eptinezumab vs. BSC | | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs- arm | Zeitrau- m | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| Episodische Migräne | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 154 | 71 (46,1) | 6,72 [3,82 ; 12,3] | 4,07 [2,55; 6,50] | 34,8 [25,5; 44,1] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 149 | 89 (59,7) | 4,73 [2,92; 7,79] | 2,50 [1,84; 3,40] | 35,8 [25,5; 46,1] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 154 | 88 (57,1) | 10,4 [5,93; 19,2] | 5,05 [3,20; 7,96] | 45,8 [36,6; 55,1] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 152 | 96 (63,2) | 5,45 [3,36; 8,99] | 2,64 [1,95; 3,58] | 39,3 [29,1; 49,4] | < 0,0001 |
| | Placebo (BSC) | 1-12 | 159 | 18 (11,3) | - | - | - | |
| | | 13-24 | 159 | 38 (23,9) | - | - | - | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | | | | | | | | |
|---|--------------------|----------|-----|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|
| DELIVER Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ | | | | | | | | |
| Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | |
| Eptinezumab vs. BSC | | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Zeitraum | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| Chronische Migräne | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 130 | 52 (40,0) | 3,65 [2,03; 6,76] | 2,55 [1,62; 4,03] | 24,4 [13,9; 34,9] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 124 | 58 (46,8) | 2,93 [1,70; 5,13] | 2,04 [1,41; 2,97] | 23,8 [12,3; 35,2] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 130 | 52 (40,0) | 3,52 [1,96; 6,51] | 2,56 [1,63; 4,04] | 24,4 [13,9; 34,9] | < 0,0001 |
| | | 13-24 | 125 | 68 (54,4) | 3,92 [2,28; 6,87] | 2,37 [1,66; 3,39] | 31,4 [20,0; 42,8] | < 0,0001 |
| | Placebo (BSC) | 1-12 | 128 | 20 (15,6) | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 126 | 29 (23,0) | - | - | - | - |

Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs).

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren.

Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.

CM: Chronische Migräne; EM = Episodische Migräne; MMD: monthly migraine day (monatliche Migränetage); MHD: monthly headache day (monatliche Kopfschmerztag); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

In der Studie DELIVER ergibt sich für den Endpunkt Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ unabhängig von Subgruppe, Dosierung und Beobachtungszeitraum, ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Eptinezumab im Vergleich zu BSC (Tabelle 4-149). Die Zulassung von Eptinezumab beruht auf den pivotalen Studien PROMISE-1 (Patienten mit episodischer Migräne) und PROMISE-2 (Patienten mit chronischer Migräne), in beiden Studien und somit auch beiden Patientengruppen wurde das positive Nutzen-Risiko-Profil von Eptinezumab belegt.

Zusätzlich findet sich eine entsprechende Interaktion nicht in den Analysen zu anderen Migräne- und Kopfschmerzendpunkten wieder, ebenso wenig wie in Woche 13 – 24 oder für die 100 mg Dosierung.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Eine Bewertung des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen ist für diesen Endpunkt nicht ausreichend begründet.

4.3.1.3.2.2 Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität

Tabelle 4-150: Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil; Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Migränesubtyp, AMNOG Population b

| DELIVER Prozentualer Anteil schwerer Migräneattacken | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|-------------|-----------------|---------------|-------------|------|-------------------------------|--------|-----------|----------------|
| Subgruppe Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachtung | | Veränderung | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| | | | | | | | | | | | |
| Episodische Migräne | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 154 (100,0) | 47,2 (30,3) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 154 (100,0) | 29,1 (32,5) | -16 (2,93) | -7,9 | 2,72 | [-13; -2,6] | 0,0038 | -0,3 | [-0,55; -0,11] |
| | | 13-24 | 149 (96,8) | 22,5 (32,5) | -22 (3,01) | -9,1 | 2,86 | [-15; -3,5] | 0,0016 | -0,4 | [-0,59; -0,14] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 154 (100,0) | 44,6 (29,9) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 154 (100,0) | 21,5 (30,0) | -22 (2,83) | -13,9 | 2,72 | [-19; -8,6] | <,0001 | -0,6 | [-0,80; -0,36] |
| | | 13-24 | 152 (98,7) | 19,0 (30,0) | -24 (2,92) | -11,2 | 2,84 | [-17; -5,6] | <,0001 | -0,4 | [-0,67; -0,22] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 159 (100,0) | 37,9 (33,0) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 159 (100,0) | 31,7 (35,0) | -8,3 (2,91) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 159 (100,0) | 28,0 (35,0) | -13 (2,97) | - | - | - | - | - | - |
| Chronische Migräne | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 130 (100,0) | 47,0 (29,2) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 130 (100,0) | 30,5 (34,7) | -16 (3,18) | -5,8 | 2,57 | [-11; -0,71] | 0,0255 | -0,3 | [-0,52; -0,03] |
| | | 13-24 | 124 (95,4) | 30,2 (34,7) | -15 (3,51) | -5,9 | 2,99 | [-12; -0,02] | 0,0493 | -0,2 | [-0,50; -0,00] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 130 (100,0) | 43,9 (26,5) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 130 (100,0) | 27,7 (32,5) | -17 (3,30) | -6,6 | 2,56 | [-12; -1,5] | 0,0107 | -0,3 | [-0,56; -0,07] |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| DELIVER Prozentualer Anteil schwerer Migräneattacken | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------|-----------------|--------------|------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|------------------|----------------|
| Subgruppe Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | Beobachtung | Veränderung | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | |
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeitraum | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| | | | | | | | | | | | |
| | | 13-24 | 125 (96,2) | 26,8 (32,5) | -16 (3,61) | -7,3 | 2,97 | [-13; -1,4] | 0,0150 | -0,3 | [-0,56; -0,06] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 128 (100,0) | 43,5 (25,2) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 128 (100,0) | 34,5 (32,8) | -10 (3,35) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 126 (98,4) | 34,7 (32,8) | -9,2 (3,65) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

4.3.1.3.2.2.3 Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation

Für die Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation wurde eine signifikante Interaktion für das Subgruppenmerkmal Geschlecht beobachtet (Woche 1 – 12), in den Ergebnissen des Beobachtungsintervalls 13 – 24 wurde diese Interaktion nicht beobachtet.

Tabelle 4-151: Verwendung akuter Migränemedikation (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Geschlecht, AMNOG Population b

| Studie | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------|---------------|-----------|--------|---------------|
| DELIVER Verwendung akuter Migränemedikation (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
| Subgruppe Geschlecht (männlich/weiblich) | | | | | | | | | | | |
| | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| Geschlecht: Eptinezumab männlich | 100 mg | Baseline | 21 (100,0) | 12,6 (6,70) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 21 (100,0) | 7,20 (7,52) | -4,0 (1,34) | -2,8 | 1,61 | [-6,0; 0,38] | 0,0836 | -0,5 | [-1,0; 0,07] |
| | | 13-24 | 20 (95,2) | 7,78 (7,52) | -3,3 (1,49) | -2,2 | 1,79 | [-5,8; 1,33] | 0,2156 | -0,4 | [-,92; 0,21] |
| | 300 mg | Baseline | 32 (100,0) | 12,2 (4,86) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 32 (100,0) | 7,64 (6,40) | -4,3 (1,14) | -3,1 | 1,32 | [-5,7; -0,46] | 0,0221 | -0,6 | [-1,1; -0,09] |
| | | 13-24 | 32 (100,0) | 6,59 (6,40) | -5,4 (1,24) | -4,3 | 1,49 | [-7,2; -1,3] | 0,0055 | -0,7 | [-1,2; -0,22] |
| | Placebo (BSC) | Baseline | 33 (100,0) | 11,8 (7,80) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 33 (100,0) | 10,3 (7,93) | -1,2 (1,17) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 33 (100,0) | 10,5 (7,93) | -1,1 (1,26) | - | - | - | - | - | - |
| | | Baseline | 262 (100,0) | 11,1 (5,33) | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-----------|---------------|---------------|------------------|----------------|
| DELIVER Verwendung akuter Migränemedikation (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
| Subgruppe Geschlecht (männlich/weiblich) | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| Geschlecht: weiblich | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 262 (100,0) | 6,38 (5,25) | -4,1 (0,39) | -2,5 | 0,34 | [-3,1; -1,8] | <,0001 | -0,6 | [-0,81; -,047] |
| | | 13-24 | 253 (96,6) | 5,66 (5,25) | -4,6 (0,41) | -2,9 | 0,38 | [-3,6; -2,2] | <,0001 | -0,7 | [-0,86; -0,51] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 250 (100,0) | 10,9 (5,27) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 250 (100,0) | 5,77 (5,82) | -4,6 (0,38) | -3,0 | 0,34 | [-3,7; -2,4] | <,0001 | -0,8 | [-0,96; -0,61] |
| | | 13-24 | 245 (98,0) | 5,19 (5,82) | -5,2 (0,40) | -3,5 | 0,38 | [-4,2; -2,7] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,99; -0,64] |
| | Placebo (BSC) | Baseline | 254 (100,0) | 11,1 (5,75) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 254 (100,0) | 8,92 (6,42) | -1,6 (0,39) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 251 (98,8) | 8,63 (6,42) | -1,7 (0,41) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmeestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: least squares-Mittelwerte; SD: standard deviation (Standardabweichung); SE: standard error (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.4 Kopfschmerzepisoden/Monat (Veränderung gegenüber dem Baselinewert)

Für den Endpunkt Kopfschmerzepisoden/Monat wurde für die 100 mg-Dosierung (Woche 1 – 12) für das Subgruppenmerkmal MOH eine signifikante Interaktion beobachtet.

Tabelle 4-152: Kopfschmerzepisoden/Monat, Subgruppenanalyse nach MOH-Diagnose (ja/nein), AMNOG Population b

| Studie DELIVER Kopfschmerzepisoden/Monat (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------|-------------|-------------------|---|-----------|------|---------------|----------|-----------|----------------|---|
| MOH: ja/nein | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline Eptinezumab vs. BSC | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | | |
| MOH: ja | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 36 (100,0) | 16,1 (6,64) | | | | | | | | |
| | | 1-12 | 36 (100,0) | 9,47 (7,46) | -5,7 (1,05) | -2,5 | 1,23 | [-4,9; -0,04] | 0,0468 | -0,5 | [-0,95; -0,01] | |
| | | 13-24 | 34 (94,4) | 9,07 (7,46) | -6,1 (1,13) | -1,2 | 1,35 | [-3,9; 1,49] | 0,3793 | -0,2 | [-0,69; 0,27] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 35 (100,0) | 13,9 (5,75) | | | | | | | | |
| | | 1-12 | 35 (100,0) | 7,72 (6,15) | -7,2 (1,10) | -4,0 | 1,28 | [-6,6; -1,5] | 0,0022 | -0,8 | [-1,2; -0,28] | |
| | | 13-24 | 35 (100,0) | 7,30 (6,15) | -7,5 (1,18) | -2,5 | 1,40 | [-5,3; 0,24] | 0,0734 | -0,4 | [-0,91 ;0,04] | |
| | Placebo (BSC) | Baseline | 35 (100,0) | 17,6 (7,27) | | | | | | | | |
| | | 1-12 | 35 (100,0) | 12,9 (6,85) | -3,2 (1,13) | - | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 35 (100,0) | 11,1 (6,85) | -4,9 (1,21) | - | - | - | - | - | - | - |
| MOH: nein | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 248 (100,0) | 11,1 (5,36) | | | | | | | | |
| | | 1-12 | 248 (100,0) | 6,32 (4,77) | -4,2 (0,33) | -1,8 | 0,31 | [-2,4; -1,2] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,70; -0,35] | |
| | | 13-24 | 239 (96,4) | 5,33 (4,77) | -5,2 (0,35) | -2,1 | 0,34 | [-2,7; -1,4] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,73; -0,38] | |
| | Baseline | 250 (100,0) | 11,4 (5,93) | | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER Kopfschmerzepisoden/Monat (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|----------|-------------|--------------------------------------|---|-----------|------|--------------|----------|-----------|----------------|
| MOH: ja/nein | | | | | | | | | | | |
| | | | | | Veränderung ggü. Baseline Eptinezumab vs. BSC | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| Eptinezumab 300 mg | | 1-12 | 250 (100,0) | 6,32 (5,48) | -4,3 (0,33) | -1,9 | 0,31 | [-2,5; -1,3] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,74; -0,39] |
| | | 13-24 | 243 (97,2) | 5,19 (5,48) | -5,4 (0,34) | -2,3 | 0,34 | [-3,0; -1,6] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,80; -0,44] |
| Placebo (BSC) | | Baseline | 252 (100,0) | 11,4 (5,75) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 252 (100,0) | 8,31 (5,16) | -2,4 (0,33) | - | - | - | - | - | - |
| | | 13-24 | 250 (99,2) | 7,50 (5,16) | -3,1 (0,35) | - | - | - | - | - | - |

Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion und Baseline-Monat-Interaktion.

Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; MOH = Medication overuse headache; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SE: *standard error* (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12; 13-24: Woche 13 – 24

Eptinezumab zeigt in beiden Behandlungsgruppen und beiden Erhebungszeiträumen signifikante Vorteile bei der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzepisoden (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Dieses Bild ist auch bei Betrachtung der Subgruppen konsistent: Das Ergebnis des Punktschätzers zeigt durchgehend einen Behandlungsvorteil für Eptinezumab an. In zwei Analysen (MOH „ja“ in Woche 13 – 24) war der Vorteil nicht statistisch signifikant, ein Ergebnis, das jedoch auch durch die niedrige Patientenzahl in der Subgruppe MOH „ja“ von ca. 35 Patienten pro Arm begründbar ist. Eine Betrachtung auf Ebene der Subgruppenergebnisse lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse nicht begründen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2.5 MBS (Gruppendifferenz)

Tabelle 4-153: Ergebnisse für MBS, Subgruppenanalyse nach MOH-Diagnose (ja/nein) AMNOG Population b

| Studie | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|----------|--------------------|------------------|-------------|-------------------------------|---------|---------------|-----------|---------|----------------|
| DELIVER Most bothersome Symptom (MBS) | | | | | | | | | | | |
| MOH: ja/nein | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| MOH: ja | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 36 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 36 (100,0) | 2,75 (1,16) | 2,84 (0,24) | -0,6 | 0,29 | [-1,2; -0,04] | 0,0362 | -0,5 | [-0,98; -0,03] |
| | | W24 | 35 (97,2) | 2,74 (1,15) | 2,76 (0,24) | -0,4 | 0,29 | [-0,99; 0,15] | 0,1468 | -0,4 | [-0,85; 0,13] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 33 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 33 (100,0) | 2,55 (1,12) | 2,58 (0,25) | -0,9 | 0,28 | [-1,4; -0,30] | 0,0031 | -0,7 | [-1,2; -0,26] |
| | | W24 | 33 (100,0) | 2,76 (1,09) | 2,70 (0,25) | -0,5 | 0,28 | [-1,0; 0,09] | 0,0980 | -0,4 | [-0,92; 0,08] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 34 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 34 (100,0) | 3,44 (1,08) | 3,45 (0,26) | - | - | - | - | - | - |
| | | W24 | 31 (91,2) | 3,26 (1,18) | 3,18 (0,26) | - | - | - | - | - | - |
| MOH: nein | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 241 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 240 (99,6) | 2,60 (1,12) | 2,75 (0,11) | -0,9 | 0,10 | [-1,1; -0,69] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,97; -0,62] |
| | | W24 | 230 (95,4) | 2,47 (1,07) | 2,66 (0,11) | -0,9 | 0,10 | [-1,1; -0,73] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,0; -0,67] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 248 (100,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | 247 (99,6) | 2,51 (1,14) | 2,67 (0,10) | -1,0 | 0,10 | [-1,2; -0,77] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,0; -0,69] |
| | | W24 | 239 (96,4) | 2,32 (1,11) | 2,52 (0,10) | -1,1 | 0,10 | [-1,3; -0,87] | < 0,0001 | -1,0 | [-1,2; -0,80] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 248 (100,0) | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------|-------------|--------------------|------------------|-------------------------------|----|---------|--------|-----------|---------|
| DELIVER Most bothersome Symptom (MBS) | | | | | | | | | | |
| MOH: ja/nein | | | | | | | | | | |
| | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | W12 | 248 (100,0) | 3,48 (1,11) | 3,63 (0,11) | - | - | - | - | - | - |
| | W24 | 241 (97,2) | 3,40 (1,13) | 3,58 (0,11) | - | - | - | - | - | - |

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤ 14 / > 14) und Behandlung als Faktoren, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.

BSC: *Best Supportive Care*; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler); W12: Woche 12; W24: Woche 24

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2.6 EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert)

Für den EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) wurden signifikante Interaktionen für die Subgruppenmerkmale Migränesubtyp, Geschlecht und Anzahl der Vortherapien beobachtet.

Tabelle 4-154: EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Migränesubtyp, AMNOG Population b

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|---------------|--------|-----------|---------------|
| Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| Episodische Migräne | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 146 (100,0) | 77,9 (18,8) | | | | | | | |
| | | 4 | 142 (97,3) | 82,5 (16,8) | 3,98 (1,73) | 4,6 | 1,82 | [1,02; 8,19] | 0,0119 | 0,3 | [0,07; 0,53] |
| | | 8 | 143 (97,9) | 81,7 (18,2) | 2,98 (1,80) | 0,8 | 1,93 | [-3,0; 4,63] | 0,6691 | 0,1 | [-0,18; 0,28] |
| | | 12 | 144 (98,6) | 82,3 (16,3) | 3,80 (1,75) | 1,7 | 1,84 | [-1,9; 5,37] | 0,3435 | 0,1 | [-0,12; 0,34] |
| | | 16 | 143 (97,9) | 84,5 (15,7) | 5,96 (1,75) | 2,9 | 1,84 | [-0,67; 6,57] | 0,1101 | 0,2 | [-0,04; 0,42] |
| | | 20 | 139 (95,2) | 84,0 (15,0) | 5,17 (1,84) | 5,1 | 2,01 | [1,14; 9,04] | 0,0117 | 0,3 | [0,07; 0,53] |
| | | 24 | 136 (93,2) | 81,6 (17,4) | 2,69 (1,73) | 0,6 | 1,78 | [-2,9; 4,08] | 0,7451 | 0,0 | [-0,20; 0,27] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 151 (100,0) | 78,7 (17,3) | | | | | | | |
| | | 4 | 145 (96,0) | 82,8 (15,5) | 3,94 (1,66) | 4,6 | 1,81 | [1,00; 8,13] | 0,0123 | 0,3 | [0,06; 0,53] |
| | | 8 | 146 (96,7) | 83,4 (17,8) | 4,45 (1,73) | 2,3 | 1,92 | [-1,5; 6,08] | 0,2319 | 0,1 | [-0,09; 0,37] |
| | | 12 | 150 (99,3) | 84,9 (16,8) | 5,89 (1,67) | 3,8 | 1,83 | [0,24; 7,42] | 0,0364 | 0,2 | [0,02; 0,47] |
| | | 16 | 145 (96,0) | 83,4 (18,9) | 4,43 (1,69) | 1,4 | 1,83 | [-2,2; 5,02] | 0,4404 | 0,1 | [-0,14; 0,32] |
| | | 20 | 143 (94,7) | 83,2 (20,0) | 4,19 (1,78) | 4,1 | 1,99 | [0,19; 8,04] | 0,0398 | 0,2 | [0,01; 0,48] |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|---------------|--------|-----------|---------------|
| Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| | Placebo (BSC) | 24 | 146 (96,7) | 84,3 (16,3) | 5,55 (1,66) | 3,4 | 1,75 | [-0,01; 6,88] | 0,0507 | 0,2 | [-0,00; 0,46] |
| | | Baseline | 149 (100,0) | 78,9 (18,7) | | | | | | | |
| | | 4 | 143 (96,0) | 78,7 (18,3) | -0,62 (1,72) | - | - | - | - | - | - |
| | | 8 | 145 (97,3) | 81,4 (16,6) | 2,15 (1,78) | - | - | - | - | - | - |
| | | 12 | 149 (100,0) | 81,1 (18,1) | 2,06 (1,73) | - | - | - | - | - | - |
| | | 16 | 147 (98,7) | 82,1 (15,6) | 3,01 (1,73) | - | - | - | - | - | - |
| | | 20 | 144 (96,6) | 79,1 (18,1) | 0,08 (1,82) | - | - | - | - | - | - |
| | | 24 | 145 (97,3) | 81,0 (16,9) | 2,11 (1,69) | - | - | - | - | - | - |
| Chronische Migräne | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 116 (100,0) | 73,5 (19,2) | | | | | | | |
| | | 4 | 110 (94,8) | 74,7 (19,3) | -0,59 (2,92) | 4,7 | 2,44 | [-0,10; 9,51] | 0,0550 | 0,3 | [-0,01; 0,51] |
| | | 8 | 111 (95,7) | 73,7 (21,7) | 0,71 (3,25) | 6,8 | 2,76 | [1,35; 12,2] | 0,0146 | 0,3 | [0,06; 0,58] |
| | | 12 | 114 (98,3) | 76,2 (20,0) | 2,73 (3,05) | 9,7 | 2,62 | [4,51; 14,8] | 0,0003 | 0,5 | [0,22; 0,73] |
| | | 16 | 109 (94,0) | 76,0 (21,3) | 2,32 (3,14) | 8,5 | 2,69 | [3,21; 13,8] | 0,0017 | 0,4 | [0,16; 0,68] |
| | | 20 | 107 (92,2) | 76,9 (18,6) | 3,71 (3,19) | 7,2 | 2,77 | [1,73; 12,6] | 0,0100 | 0,3 | [0,08; 0,61] |
| | | 24 | 111 (95,7) | 77,5 (18,1) | 3,79 (3,00) | 9,6 | 2,52 | [4,67; 14,6] | 0,0002 | 0,5 | [0,24; 0,76] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 125 (100,0) | 69,6 (23,0) | | | | | | | |
| | | 4 | 121 (96,8) | 74,2 (21,2) | 0,19 (2,94) | 5,5 | 2,36 | [0,83; 10,1] | 0,0210 | 0,3 | [0,05; 0,55] |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|--------------|
| Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| | | 8 | 121 (96,8) | 77,1 (21,6) | 5,24 (3,23) | 11,3 | 2,69 | [6,03; 16,6] | < 0,0001 | 0,5 | [0,29; 0,79] |
| | | 12 | 124 (99,2) | 76,9 (20,2) | 4,56 (3,08) | 11,5 | 2,54 | [6,49; 16,5] | < 0,0001 | 0,6 | [0,32; 0,82] |
| | | 16 | 118 (94,4) | 79,3 (19,1) | 6,95 (3,14) | 13,1 | 2,62 | [7,99; 18,3] | < 0,0001 | 0,7 | [0,40; 0,91] |
| | | 20 | 119 (95,2) | 75,8 (21,7) | 3,96 (3,19) | 7,4 | 2,68 | [2,15; 12,7] | 0,0059 | 0,4 | [0,10; 0,61] |
| | | 24 | 120 (96,0) | 79,5 (18,8) | 7,14 (3,00) | 13,0 | 2,45 | [8,16; 17,8] | < 0,0001 | 0,7 | [0,43; 0,94] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 127 (100,0) | 68,0 (21,2) | | | | | | | |
| | | 4 | 123 (96,9) | 67,9 (19,6) | -5,3 (2,96) | - | - | - | - | - | - |
| | | 8 | 121 (95,3) | 65,1 (23,1) | -6,1 (3,24) | - | - | - | - | - | - |
| | | 12 | 127 (100,0) | 64,9 (23,4) | -6,9 (3,09) | - | - | - | - | - | - |
| | | 16 | 120 (94,5) | 65,2 (24,4) | -6,2 (3,15) | - | - | - | - | - | - |
| | | 20 | 119 (93,7) | 67,3 (24,9) | -3,5 (3,20) | - | - | - | - | - | - |
| | | 24 | 121 (95,3) | 65,6 (23,4) | -5,8 (3,01) | - | - | - | - | - | - |
| Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤14/>14) und Behandlung als Faktoren, Baseline EQ-5D-5L VAS-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion. | | | | | | | | | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i> -Mittelwerte; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler) | | | | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die EM-Patienten, die mit Eptinezumab behandelt wurden, zeigen konsistent sowohl eine Verbesserung der EQ-5D-VAS-Werte als auch eine Verbesserung im Vergleich zu BSC (Placebo). Für die 100 mg-Dosierung war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant, für die 300 mg-Dosierung wurde ein signifikanter Unterschied zwar für Woche 12 nicht aber für Woche 24 beobachtet.

Die CM-Patienten, die mit Eptinezumab behandelt wurden, zeigen konsistent eine Verbesserung der EQ-5D-VAS-Werte, wohingegen die Patienten in der BSC (Placebo)-Gruppe eine Verschlechterung erfahren. Zudem war die beobachtete Verbesserung auch deutlicher ausgeprägt als bei den EM-Patienten, wodurch für beide Dosierungen (100 mg und 300 mg Eptinezumab) und beide relevante Erhebungszeitpunkte (Woche 12 und Woche 24) ein signifikanter und auch klinisch relevanter Vorteil (auf Basis des Hedges' g) der Intervention belegt wird.

Tabelle 4-155: EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Anzahl versagter Vortherapien, AMNOG Population b

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------------|--------|-----------|---------------|
| Anzahl vorheriger Therapien, die versagt haben (2/>2) | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| 2 Vortherapien | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 191 (100,0) | 77,4 (17,7) | | | | | | | |
| | | 4 | 183 (95,8) | 80,3 (17,7) | 2,14 (1,67) | 4,2 | 1,71 | [0,81; 7,53] | 0,0151 | 0,3 | [0,05; 0,46] |
| | | 8 | 185 (96,9) | 78,2 (20,9) | -,43 (1,81) | 1,6 | 1,98 | [-2,3; 5,48] | 0,4173 | 0,1 | [-0,12; 0,29] |
| | | 12 | 188 (98,4) | 81,8 (16,6) | 3,50 (1,73) | 6,7 | 1,82 | [3,11; 10,3] | 0,0003 | 0,4 | [0,17; 0,58] |
| | | 16 | 183 (95,8) | 82,6 (17,2) | 4,05 (1,73) | 6,1 | 1,80 | [2,53; 9,61] | 0,0008 | 0,4 | [0,15; 0,56] |
| | | 20 | 179 (93,7) | 82,8 (15,9) | 3,91 (1,81) | 7,3 | 1,96 | [3,46; 11,1] | 0,0002 | 0,4 | [0,19; 0,60] |
| | | 24 | 178 (93,2) | 80,6 (17,5) | 2,24 (1,74) | 3,8 | 1,81 | [0,30; 7,40] | 0,0338 | 0,2 | [0,02; 0,43] |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|---------|-----------------|---------------------------|-----------|-------------------------------|--------------|----------|-----------|--------------|
| Anzahl vorheriger Therapien, die versagt haben (2/>2) | | | | | | | | | | | |
| | | Beobachteter Wert | | | Veränderung ggü. Baseline | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| Eptinezumab 300 mg | Baseline | 209 | (100,0) | 76,3 (20,0) | | | | | | | |
| | 4 | 199 | (95,2) | 79,8 (19,2) | 1,90 (1,58) | 3,9 | 1,67 | [0,64; 7,22] | 0,0192 | 0,2 | [0,04; 0,44] |
| | 8 | 201 | (96,2) | 80,5 (20,5) | 2,48 (1,72) | 4,5 | 1,93 | [0,71; 8,31] | 0,0200 | 0,2 | [0,04; 0,44] |
| | 12 | 208 | (99,5) | 81,8 (19,2) | 3,82 (1,63) | 7,0 | 1,78 | [3,52; 10,5] | < 0,0001 | 0,4 | [0,20; 0,59] |
| | 16 | 197 | (94,3) | 81,6 (19,8) | 3,39 (1,64) | 5,4 | 1,77 | [1,93; 8,88] | 0,0023 | 0,3 | [0,11; 0,51] |
| | 20 | 198 | (94,7) | 79,4 (22,1) | 1,34 (1,71) | 4,7 | 1,91 | [0,99; 8,48] | 0,0132 | 0,3 | [0,05; 0,46] |
| | 24 | 202 | (96,7) | 82,0 (18,9) | 4,33 (1,62) | 5,9 | 1,75 | [2,49; 9,38] | 0,0008 | 0,3 | [0,14; 0,54] |
| | Placebo (BSC) | Baseline | 194 | (100,0) | 75,0 (20,1) | | | | | | |
| 4 | | 187 | (96,4) | 75,1 (18,6) | -2,0 (1,66) | - | - | - | - | - | - |
| 8 | | 185 | (95,4) | 75,5 (20,4) | -2,0 (1,80) | - | - | - | - | - | - |
| 12 | | 194 | (100,0) | 74,0 (22,4) | -3,2 (1,71) | - | - | - | - | - | - |
| 16 | | 185 | (95,4) | 75,5 (20,9) | -2,0 (1,71) | - | - | - | - | - | - |
| 20 | | 184 | (94,8) | 73,8 (21,4) | -3,4 (1,79) | - | - | - | - | - | - |
| 24 | | 188 | (96,9) | 75,2 (20,7) | -1,6 (1,70) | - | - | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|---------------|----------|-----------|---------------|---|
| Anzahl vorheriger Therapien, die versagt haben (2/>2) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI | |
| > 2 Vortherapien | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 71 (100,0) | 72,1 (22,0) | | | | | | | | |
| | | 4 | 69 (97,2) | 75,8 (19,7) | 2,30 (2,83) | 5,5 | 3,00 | [-0,38; 11,4] | 0,0666 | 0,3 | [-0,02; 0,63] | |
| | | 8 | 69 (97,2) | 78,2 (18,0) | 5,26 (2,80) | 8,3 | 2,93 | [2,51; 14,1] | 0,0051 | 0,5 | [0,14; 0,79] | |
| | | 12 | 70 (98,6) | 73,8 (21,0) | 0,85 (2,84) | 1,4 | 3,01 | [-4,5; 7,34] | 0,6389 | 0,1 | [-0,24; 0,40] | |
| | | 16 | 69 (97,2) | 76,2 (22,0) | 2,74 (2,99) | 3,9 | 3,27 | [-2,6; 10,3] | 0,2366 | 0,2 | [-0,13; 0,52] | |
| | | 20 | 67 (94,4) | 75,9 (18,9) | 2,62 (2,95) | 3,2 | 3,19 | [-3,1; 9,51] | 0,3146 | 0,2 | [-0,16; 0,49] | |
| | | 24 | 69 (97,2) | 77,6 (18,3) | 4,38 (2,70) | 6,9 | 2,77 | [1,47; 12,4] | 0,0131 | 0,4 | [0,09; 0,74] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 67 (100,0) | 69,2 (21,4) | | | | | | | | |
| | | 4 | 67 (100,0) | 76,3 (17,4) | 3,79 (2,86) | 7,0 | 3,02 | [1,05; 13,0] | 0,0213 | 0,4 | [0,06; 0,71] | |
| | | 8 | 66 (98,5) | 80,8 (17,6) | 7,73 (2,83) | 10,8 | 2,97 | [4,92; 16,6] | 0,0004 | 0,6 | [0,27; 0,93] | |
| | | 12 | 66 (98,5) | 79,6 (17,4) | 6,92 (2,89) | 7,5 | 3,05 | [1,47; 13,5] | 0,0150 | 0,4 | [0,08; 0,73] | |
| | | 16 | 66 (98,5) | 81,5 (16,9) | 8,29 (3,04) | 9,4 | 3,30 | [2,91; 15,9] | 0,0048 | 0,5 | [0,15; 0,80] | |
| | | 20 | 64 (95,5) | 80,9 (17,6) | 7,17 (2,99) | 7,8 | 3,23 | [1,40; 14,1] | 0,0171 | 0,4 | [0,07; 0,74] | |
| | | 24 | 64 (95,5) | 82,6 (12,7) | 9,56 (2,75) | 12,1 | 2,82 | [6,56; 17,7] | < 0,0001 | 0,7 | [0,39; 1,06] | |
| | Placebo (BSC) | Baseline | 82 (100,0) | 71,3 (21,4) | | | | | | | | |
| | | 4 | 79 (96,3) | 70,4 (21,7) | -3,2 (2,80) | - | - | - | - | - | - | - |
| | | 8 | 81 (98,8) | 70,5 (23,1) | -3,0 (2,76) | - | - | - | - | - | - | - |
| | | 12 | 82 (100,0) | 72,9 (21,7) | -0,56 (2,80) | - | - | - | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------------------|------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|----|--------|--------|-----------|--------|
| Anzahl vorheriger Therapien, die versagt haben (2/>2) | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| | | 16 | 82 (100,0) | 72,3 (23,4) | -1,1 (2,92) | - | - | - | - | - | - |
| | | 20 | 79 (96,3) | 73,7 (24,1) | -0,60 (2,89) | - | - | - | - | - | - |
| | | 24 | 78 (95,1) | 70,9 (23,3) | -2,6 (2,70) | - | - | - | - | - | - |
| Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤ 14 / > 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline EQ-5D-5L VAS-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion. BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i> -Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler) | | | | | | | | | | | |

In Bezug auf die Anzahl der Vortherapien ergibt sich durchgängig ein Vorteil für die Behandlung mit Eptinezumab. Mit einer Ausnahme (Woche 12, >2 Vortherapien, 100 mg) war der Vorteil der Eptinezumab-Behandlung für beide Dosierungen und sowohl in Woche 12 als auch Woche 24 statistisch signifikant. Ein deutlich unterschiedlich ausgeprägter Vorteil in den beiden Subgruppen wurde nicht beobachtet. Eine Bewertung auf Ebene der einzelnen Subgruppen lässt sich auf Basis der Ergebnisse nicht begründen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-156: EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach Geschlecht, AMNOG Population b

| Studie | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------|---------------|--------|--------------|---------------|--|
| DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | | |
| Geschlecht (männlich/weiblich) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| Subgruppe | Zeitpunkt [Woche] | Behandlungsgruppe | N (%) | LS-Means Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | | |
| Geschlecht: männlich | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 20 (100,0) | 75,6 (16,2) | | | | | | | | |
| | | 4 | 20 (100,0) | 78,4 (12,2) | 1,39 (4,50) | 10,0 | 5,60 | [-1,2; 21,1] | 0,0787 | 0,5 | [-0,06; 1,11] | |
| | | 8 | 20 (100,0) | 79,5 (12,5) | 2,17 (4,05) | 4,9 | 5,06 | [-5,1; 15,0] | 0,3321 | 0,3 | [-0,30; 0,88] | |
| | | 12 | 20 (100,0) | 81,9 (12,6) | 4,22 (4,43) | 10,1 | 5,51 | [-0,86; 21,1] | 0,0703 | 0,5 | [-0,05; 1,12] | |
| | | 16 | 20 (100,0) | 81,6 (13,0) | 4,89 (4,72) | 11,0 | 5,89 | [-,76; 22,7] | 0,0664 | 0,5 | [-0,04; 1,13] | |
| | | 20 | 20 (100,0) | 78,3 (13,9) | -0,17 (5,35) | 0,7 | 6,82 | [-13; 14,3] | 0,9144 | 0,0 | [-0,56; 0,62] | |
| | | 24 | 18 (90,0) | 78,2 (13,2) | 0,03 (4,55) | 10,9 | 5,55 | [-0,16; 21,9] | 0,0532 | 0,6 | [-0,01; 1,20] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 31 (100,0) | 72,3 (21,3) | | | | | | | | |
| | | 4 | 30 (96,8) | 79,4 (19,8) | 6,16 (3,78) | 14,7 | 4,77 | [5,23; 24,3] | 0,0029 | 0,8 | [0,29; 1,34] | |
| | | 8 | 31 (100,0) | 77,6 (21,2) | 5,38 (3,42) | 8,2 | 4,24 | [-,32; 16,6] | 0,0589 | 0,5 | [-0,02; 1,04] | |
| | | 12 | 31 (100,0) | 75,8 (22,1) | 3,56 (3,70) | 9,5 | 4,67 | [0,15; 18,8] | 0,0466 | 0,5 | [0,01; 1,05] | |
| | | 16 | 31 (100,0) | 80,0 (18,6) | 7,48 (3,91) | 13,6 | 5,02 | [3,55; 23,6] | 0,0087 | 0,7 | [0,18; 1,22] | |
| | | 20 | 29 (93,5) | 72,6 (31,6) | -1,5 (4,47) | -0,6 | 5,92 | [-12; 11,2] | 0,9211 | -0,0 | [-0,57; 0,51] | |
| | 24 | 31 (100,0) | 82,0 (18,3) | 10,1 (3,66) | 20,9 | 4,61 | [11,7; 30,1] | < 0,0001 | 1,2 | [0,66; 1,70] | | |
| | Baseline | 28 (100,0) | 73,3 (19,8) | | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|---------------|----------|-----------|---------------|--|
| Geschlecht (männlich/weiblich) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI | |
| Placebo (BSC) | | 4 | 28 (100,0) | 65,7 (23,8) | -8,6 (4,05) | - | - | - | - | - | - | |
| | | 8 | 26 (92,9) | 71,4 (23,9) | -2,8 (3,77) | - | - | - | - | - | - | |
| | | 12 | 28 (100,0) | 68,5 (22,2) | -5,9 (4,01) | - | - | - | - | - | - | |
| | | 16 | 28 (100,0) | 68,2 (26,5) | -6,1 (4,22) | - | - | - | - | - | - | |
| | | 20 | 26 (92,9) | 73,4 (24,2) | -,90 (4,80) | - | - | - | - | - | - | |
| | | 24 | 28 (100,0) | 63,8 (28,4) | -11 (3,97) | - | - | - | - | - | - | |
| Geschlecht: weiblich | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 242 (100,0) | 76,0 (19,3) | | | | | | | | |
| | | 4 | 232 (95,9) | 79,2 (18,8) | 1,50 (1,53) | 3,9 | 1,55 | [0,89; 6,97] | 0,0114 | 0,2 | [0,05; 0,42] | |
| | | 8 | 234 (96,7) | 78,1 (20,7) | 0,21 (1,63) | 3,3 | 1,74 | [-0,08; 6,73] | 0,0558 | 0,2 | [-0,00; 0,36] | |
| | | 12 | 238 (98,3) | 79,4 (18,6) | 1,80 (1,58) | 4,6 | 1,64 | [1,41; 7,85] | 0,0049 | 0,3 | [0,08; 0,43] | |
| | | 16 | 232 (95,9) | 80,8 (19,2) | 2,79 (1,59) | 4,9 | 1,65 | [1,65; 8,14] | 0,0032 | 0,3 | [0,09; 0,45] | |
| | | 20 | 226 (93,4) | 81,1 (17,3) | 2,93 (1,62) | 6,5 | 1,70 | [3,12; 9,80] | 0,0002 | 0,4 | [0,17; 0,54] | |
| | | 24 | 229 (94,6) | 79,9 (18,1) | 2,08 (1,55) | 3,7 | 1,57 | [0,64; 6,81] | 0,0179 | 0,2 | [0,04; 0,40] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 245 (100,0) | 74,9 (20,5) | | | | | | | | |
| | | 4 | 236 (96,3) | 78,8 (18,7) | 1,75 (1,48) | 4,2 | 1,54 | [1,14; 7,21] | 0,0070 | 0,2 | [0,07; 0,43] | |
| | | 8 | 236 (96,3) | 80,9 (19,6) | 3,42 (1,59) | 6,5 | 1,73 | [3,13; 9,93] | 0,0002 | 0,3 | [0,17; 0,53] | |
| | | 12 | 243 (99,2) | 82,0 (18,3) | 4,62 (1,53) | 7,5 | 1,63 | [4,24; 10,7] | < 0,0001 | 0,4 | [0,23; 0,59] | |
| | | 16 | 232 (94,7) | 81,8 (19,2) | 4,05 (1,55) | 6,2 | 1,65 | [2,91; 9,39] | 0,0002 | 0,3 | [0,16; 0,52] | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER EQ-5D VAS (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------------------|-------------------------------|------|--------------|----------|-----------|--------------|
| Geschlecht (männlich/weiblich) | | | | | | | | | | | |
| | | | | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| | | 20 | 233 (95,1) | 80,7 (19,3) | 3,20 (1,57) | 6,7 | 1,69 | [3,41; 10,1] | < 0,0001 | 0,4 | [0,19; 0,55] |
| | | 24 | 235 (95,9) | 82,2 (17,6) | 5,06 (1,50) | 6,7 | 1,56 | [3,63; 9,76] | < 0,0001 | 0,4 | [0,21; 0,58] |
| | Placebo (BSC) | Baseline | 248 (100,0) | 74,0 (20,7) | | | | | | | |
| | | 4 | 238 (96,0) | 74,6 (18,9) | -2,4 (1,52) | - | - | - | - | - | - |
| | | 8 | 240 (96,8) | 74,3 (21,1) | -3,1 (1,62) | - | - | - | - | - | - |
| | | 12 | 248 (100,0) | 74,2 (22,1) | -2,8 (1,57) | - | - | - | - | - | - |
| | | 16 | 239 (96,4) | 75,2 (21,0) | -2,1 (1,58) | - | - | - | - | - | - |
| | | 20 | 237 (95,6) | 73,8 (22,0) | -3,5 (1,60) | - | - | - | - | - | - |
| | | 24 | 238 (96,0) | 75,2 (20,3) | -1,6 (1,53) | - | - | - | - | - | - |

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline ≤ 14/>14) und Behandlung als Faktoren, Baseline EQ-5D-5L VAS-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler)

Ungefähr 90 % der Studienpopulation in DELIVER (sowohl der FAS-Population als auch AMNOG Population b) sind weiblich, so dass das statistisch signifikante Ergebnis der entsprechenden Subgruppe in guter Übereinstimmung mit dem entsprechenden Ergebnis zum Gesundheitszustand der Gesamtpopulation ist (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.12). In der Subgruppe der männlichen Patienten wurden insgesamt tendenziell numerisch größere Vorteile zugunsten von Eptinezumab beobachtet, die teilweise (100 mg-Dosierung) jedoch statistisch nicht signifikant waren. Eine Nutzenbewertung auf Ebene der einzelnen Subgruppen (männlich/weiblich) lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse nicht begründen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2.7 EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)

Für den EQ-5D VAS (Responderanalyse) wurden signifikante Interaktionen für die Subgruppenmerkmale Migränesubtyp und Geschlecht beobachtet.

Tabelle 4-157: EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Subgruppenanalyse nach Migränesubtyp, AMNOG Population b

| Studie: DELIVER EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | | | | | | | | |
|---|-----------------|-------|-----|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | |
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| Episodische Migräne | EPTI 100 mg | 4 | 146 | 24 (16,4) | 1,59 [0,71; 3,65] | 1,36 [0,77; 2,40] | 4,36 [-3,6; 12,3] | 0,2618 |
| | | 8 | 146 | 33 (22,6) | 1,41 [0,69; 2,92] | 1,25 [0,79; 1,97] | 4,48 [-4,7; 13,7] | 0,3515 |
| | | 12 | 146 | 29 (19,9) | 0,83 [0,40; 1,68] | 0,95 [0,61; 1,50] | -,94 [-10; 8,24] | 0,6005 |
| | | 16 | 146 | 38 (26,0) | 1,63 [0,82; 3,28] | 1,34 [0,87; 2,05] | 6,56 [-3,0; 16,1] | 0,1643 |
| | | 20 | 146 | 33 (22,6) | 1,14 [0,57; 2,26] | 1,12 [0,72; 1,74] | 2,47 [-6,9; 11,8] | 0,7123 |
| | | 24 | 146 | 29 (19,9) | 1,01 [0,50; 2,07] | 1,06 [0,66; 1,69] | 1,07 [-7,9; 10,1] | 0,9688 |
| | EPTI 300 mg | 4 | 150 | 32 (21,3) | 2,79 [1,30; 6,27] | 1,77 [1,04; 3,00] | 9,25 [0,86; 17,6] | 0,0078 |
| | | 8 | 150 | 41 (27,3) | 2,26 [1,14; 4,62] | 1,51 [0,98; 2,32] | 9,21 [-,23; 18,7] | 0,0192 |
| | | 12 | 150 | 32 (21,3) | 1,04 [0,52; 2,09] | 1,03 [0,66; 1,59] | 0,53 [-8,7; 9,77] | 0,9009 |
| | | 16 | 150 | 34 (22,7) | 1,34 [0,67; 2,73] | 1,16 [0,75; 1,81] | 3,20 [-6,0; 12,4] | 0,4048 |
| | | 20 | 150 | 39 (26,0) | 1,62 [0,84; 3,17] | 1,29 [0,85; 1,96] | 5,87 [-3,7; 15,4] | 0,1509 |
| | | 24 | 150 | 36 (24,0) | 1,58 [0,80; 3,14] | 1,28 [0,82; 1,98] | 5,21 [-4,1; 14,5] | 0,1856 |
| | PBO | 4 | 149 | 18 (12,1) | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie: DELIVER EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | | | | | | | | |
|--|-----------------|-------|-----|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | |
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| | | 8 | 149 | 27 (18,1) | - | - | - | - |
| | | 12 | 149 | 31 (20,8) | - | - | - | - |
| | | 16 | 149 | 29 (19,5) | - | - | - | - |
| | | 20 | 149 | 30 (20,1) | - | - | - | - |
| | | 24 | 149 | 28 (18,8) | - | - | - | - |
| Chronische Migräne | EPTI 100 mg | 4 | 116 | 23 (19,8) | 1,80 [0,86; 3,81] | 1,14 [0,68; 1,94] | 2,50 [-7,3; 12,3] | 0,1177 |
| | | 8 | 116 | 29 (25,0) | 1,70 [0,86; 3,41] | 1,09 [0,70; 1,72] | 2,17 [-8,6; 12,9] | 0,1249 |
| | | 12 | 116 | 30 (25,9) | 2,79 [1,34; 5,98] | 1,37 [0,85; 2,20] | 6,96 [-3,5; 17,4] | 0,0058 |
| | | 16 | 116 | 32 (27,6) | 2,60 [1,30; 5,32] | 1,40 [0,89; 2,22] | 7,90 [-2,8; 18,6] | 0,0065 |
| | | 20 | 116 | 29 (25,0) | 1,57 [0,81; 3,10] | 1,06 [0,68; 1,65] | 1,38 [-9,4; 12,2] | 0,1848 |
| | | 24 | 116 | 27 (23,3) | 1,18 [0,59; 2,37] | 0,87 [0,56; 1,35] | -3,5 [-14; 7,39] | 0,6318 |
| | EPTI 300 mg | 4 | 125 | 26 (20,8) | 1,39 [0,67; 2,91] | 1,20 [0,72; 2,00] | 3,48 [-6,2; 13,2] | 0,3719 |
| | | 8 | 125 | 34 (27,2) | 1,47 [0,75; 2,89] | 1,19 [0,78; 1,83] | 4,37 [-6,3; 15,0] | 0,2640 |
| | | 12 | 125 | 43 (34,4) | 3,67 [1,80; 7,76] | 1,82 [1,18; 2,81] | 15,5 [4,75; 26,3] | 0,0003 |
| | | 16 | 125 | 40 (32,0) | 2,61 [1,33; 5,27] | 1,63 [1,05; 2,51] | 12,3 [1,61; 23,0] | 0,0050 |
| | | 20 | 125 | 34 (27,2) | 1,37 [0,71; 2,67] | 1,15 [0,75; 1,76] | 3,58 [-7,2; 14,3] | 0,3499 |
| | | 24 | 125 | 45 (36,0) | 2,09 [1,09; 4,10] | 1,34 [0,93; 1,95] | 9,23 [-2,2; 20,6] | 0,0263 |
| | PBO | 4 | 127 | 22 (17,3) | - | - | - | - |
| | | 8 | 127 | 29 (22,8) | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie: DELIVER EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | | | | | | | | |
|---|-----------------|-------|-----|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| Migränesubtyp (EM/CM) | | | | | | | | |
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| | | 12 | 127 | 24 (18,9) | - | - | - | - |
| | | 16 | 127 | 25 (19,7) | - | - | - | - |
| | | 20 | 127 | 30 (23,6) | - | - | - | - |
| | | 24 | 127 | 34 (26,8) | - | - | - | - |

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet, Das Modell beinhaltet den Baselinewert als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren, Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert, Für die Ersetzung fehlender Werte zur entsprechenden Visite wurde eine Imputation als Non-Responder verwendet, Ein Responder ist ein Patient mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Baselinewert.

Tabelle 4-158: EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Subgruppenanalyse nach Geschlecht, AMNOG Population b

| Studie: DELIVER EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------|----|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Geschlecht (männlich/weiblich) | | | | | | | | |
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| Geschlecht: männlich | Eptinezumab 100 mg | 4 | 20 | 5 (25,0) | 14,0 [1,69; 316] | 9,25 [0,91; 94,1] | 21,4 [1,24; 41,6] | 0,0124 |
| | | 8 | 20 | 6 (30,0) | 1,83 [0,40; 8,67] | 1,34 [0,52; 3,49] | 8,57 [-17; 33,8] | 0,4351 |
| | | 12 | 20 | 5 (25,0) | 15,3 [1,74; 362] | 8,72 [0,74; 103] | 21,4 [1,24; 41,6] | 0,0121 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie: DELIVER EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | | | | | | | | | |
|---|--------------------|---------------|----------|-----------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------|---|
| Geschlecht (männlich/weiblich) | | | | | | | | | |
| | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | |
| | Eptinezumab 300 mg | 16 | 20 | 6 (30,0) | 2,09 [0,43; 11,0] | 1,42 [0,57; 3,52] | 5,00 [-21; 30,7] | 0,3608 | |
| | | 20 | 20 | 3 (15,0) | 0,63 [0,10; 3,38] | 0,75 [0,16; 3,51] | -6,4 [-28; 15,4] | 0,5978 | |
| | | 24 | 20 | 2 (10,0) | 1,86 [0,10; 31,5] | 0,93 [0,14; 6,37] | -,71 [-18; 16,7] | 0,6580 | |
| | | 4 | 31 | 7 (22,6) | 9,47 [1,35; 197] | 5,80 [0,82; 40,8] | 19,0 [2,76; 35,3] | 0,0212 | |
| | | 8 | 31 | 7 (22,6) | 1,02 [0,24; 4,34] | 1,07 [0,40; 2,87] | 1,15 [-20; 22,3] | 0,9736 | |
| | | 12 | 31 | 8 (25,8) | 13,2 [1,83; 286] | 6,56 [0,95; 45,5] | 22,2 [5,37; 39,1] | 0,0079 | |
| | | 16 | 31 | 8 (25,8) | 1,00 [0,21; 4,95] | 0,98 [0,42; 2,29] | 0,81 [-21; 23,0] | 0,9967 | |
| | | 20 | 31 | 5 (16,1) | 0,60 [0,13; 2,61] | 0,73 [0,26; 2,07] | -5,3 [-25; 14,7] | 0,4963 | |
| | | 24 | 31 | 10 (32,3) | 13,2 [1,81; 199] | 2,84 [0,88; 9,14] | 21,5 [1,49; 41,6] | 0,0086 | |
| | | BSC (Placebo) | 4 | 28 | 1 (3,6) | - | - | - | - |
| | | | 8 | 28 | 6 (21,4) | - | - | - | - |
| | | | 12 | 28 | 1 (3,6) | - | - | - | - |
| | | | 16 | 28 | 7 (25,0) | - | - | - | - |
| | | | 20 | 28 | 6 (21,4) | - | - | - | - |
| 24 | 28 | | 3 (10,7) | - | - | - | - | | |
| Geschlecht: weiblich | Eptinezumab 100 mg | 4 | 242 | 42 (17,4) | 1,41 [0,80; 2,50] | 1,11 [0,74; 1,65] | 1,63 [-5,0; 8,21] | 0,2298 | |
| | | 8 | 242 | 56 (23,1) | 1,53 [0,91; 2,59] | 1,15 [0,82; 1,61] | 2,98 [-4,3; 10,3] | 0,1079 | |
| | | 12 | 242 | 54 (22,3) | 1,27 [0,75; 2,17] | 1,03 [0,74; 1,43] | 0,54 [-6,8; 7,88] | 0,3701 | |
| | | 16 | 242 | 64 (26,4) | 2,15 [1,29; 3,63] | 1,39 [1,00; 1,94] | 7,49 [0,10; 14,9] | 0,0031 | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie: DELIVER EQ-5D VAS (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) | | | | | | | | |
|--|-----------------|-------|-----|-----------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Geschlecht (männlich/weiblich) | | | | | | | | |
| | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| Eptinezumab 300 mg | | 20 | 242 | 59 (24,4) | 1,43 [0,87; 2,38] | 1,12 [0,81; 1,55] | 2,61 [-4,9; 10,1] | 0,1571 |
| | | 24 | 242 | 54 (22,3) | 1,06 [0,64; 1,77] | 0,94 [0,68; 1,30] | -1,5 [-8,9; 5,98] | 0,8104 |
| | | 4 | 244 | 51 (20,9) | 1,74 [1,00; 3,04] | 1,33 [0,91; 1,95] | 5,18 [-1,6; 12,0] | 0,0489 |
| | | 8 | 244 | 68 (27,9) | 1,99 [1,19; 3,34] | 1,39 [1,01; 1,91] | 7,71 [0,19; 15,2] | 0,0080 |
| | | 12 | 244 | 67 (27,5) | 1,74 [1,04; 2,95] | 1,27 [0,93; 1,73] | 5,68 [-1,9; 13,3] | 0,0352 |
| | | 16 | 244 | 66 (27,0) | 2,04 [1,22; 3,45] | 1,43 [1,03; 1,99] | 8,10 [0,69; 15,5] | 0,0061 |
| | | 20 | 244 | 68 (27,9) | 1,68 [1,03; 2,77] | 1,28 [0,94; 1,75] | 6,09 [-1,5; 13,7] | 0,0385 |
| | | 24 | 244 | 71 (29,1) | 1,62 [1,00; 2,67] | 1,23 [0,92; 1,66] | 5,31 [-2,5; 13,1] | 0,0522 |
| | BSC (Placebo) | 4 | 248 | 39 (15,7) | - | - | - | - |
| | | 8 | 248 | 50 (20,2) | - | - | - | - |
| | | 12 | 248 | 54 (21,8) | - | - | - | - |
| | | 16 | 248 | 47 (19,0) | - | - | - | - |
| | | 20 | 248 | 54 (21,8) | - | - | - | - |
| | | 24 | 248 | 59 (23,8) | - | - | - | - |

OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet, Das Modell beinhaltet den Baselinewert als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) als Faktoren, Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert, Für die Ersetzung fehlender Werte zur entsprechenden Visite wurde eine Imputation als Non-Responder verwendet, Ein Responder ist ein Patient mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Baselinewert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.8 HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert)

Für den HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) wurde eine signifikante Interaktion lediglich für die Subgruppe MOH (ja oder nein) beobachtet.

Tabelle 4-159: HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert), Subgruppenanalyse nach MOH (ja/nein) , AMNOG Population b

| Studie DELIVER HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|------------|-----------------|---------------------------|-------------------------------|------|---------------|--------|-----------|---------------|
| MOH (ja/nein) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | Veränderung ggü. Baseline | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| MOH: ja | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 33 (100,0) | 66,5 (4,07) | | | | | | | |
| | | 4 | 32 (97,0) | 62,0 (6,78) | -4,9 (1,60) | 1,2 | 1,72 | [-2,2; 4,66] | 0,4764 | 0,2 | [-0,32; 0,68] |
| | | 8 | 31 (93,9) | 60,0 (7,74) | -6,2 (1,76) | 1,3 | 2,00 | [-2,7; 5,24] | 0,5261 | 0,2 | [-0,34; 0,67] |
| | | 12 | 33 (100,0) | 61,1 (7,40) | -5,8 (1,73) | 1,0 | 1,95 | [-2,9; 4,86] | 0,6178 | 0,1 | [-0,37; 0,61] |
| | | 16 | 32 (97,0) | 58,7 (8,21) | -8,9 (1,82) | -0,8 | 2,10 | [-4,9; 3,41] | 0,7165 | -0,1 | [-0,59; 0,41] |
| | | 20 | 32 (97,0) | 59,1 (7,38) | -8,6 (1,84) | -0,0 | 2,14 | [-4,3; 4,24] | 0,9943 | -0,0 | [-0,50; 0,50] |
| | | 24 | 33 (100,0) | 58,1 (6,70) | -9,2 (1,71) | -1,9 | 1,93 | [-5,7; 1,94] | 0,3274 | -0,2 | [-0,74; 0,25] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 33 (100,0) | 67,0 (3,91) | | | | | | | |
| | | 4 | 31 (93,9) | 60,3 (8,76) | -7,5 (1,62) | -1,3 | 1,71 | [-4,7; 2,10] | 0,4496 | -0,2 | [-,069; 0,31] |
| | | 8 | 32 (97,0) | 57,8 (8,64) | -9,7 (1,76) | -2,3 | 1,97 | [-6,2; 1,66] | 0,2542 | -0,3 | [-0,79; 0,21] |
| | | 12 | 32 (97,0) | 56,0 (9,76) | -11 (1,75) | -4,7 | 1,93 | [-8,5; -0,85] | 0,0173 | -0,6 | [-1,1; -0,11] |
| | | 16 | 33 (100,0) | 56,8 (9,04) | -11 (1,82) | -3,1 | 2,07 | [-7,2; 1,01] | 0,1371 | -0,4 | [-0,87; 0,12] |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------|-----------------|---------------|-------------------------------|------|---------------|----------|-----------|----------------|
| MOH (ja/nein) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | Veränderung ggü. Baseline | | | | | |
| | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| Placebo (BSC) | | 20 | 32 (97,0) | 57,4 (8,71) | -11 (1,85) | -2,0 | 2,11 | [-6,2; 2,23] | 0,3525 | -0,2 | [-0,74; 0,27] |
| | | 24 | 32 (97,0) | 56,2 (8,69) | -12 (1,73) | -4,3 | 1,91 | [-8,1; -0,48] | 0,0277 | -0,6 | [-1,1; -0,06] |
| | | Baseline | 33 (100,0) | 67,4 (5,30) | | | | | | | |
| | | 4 | 32 (97,0) | 62,6 (6,36) | -6,2 (1,67) | - | - | - | - | - | - |
| | | 8 | 31 (93,9) | 61,1 (7,75) | -7,5 (1,82) | - | - | - | - | - | - |
| | | 12 | 33 (100,0) | 61,6 (6,43) | -6,8 (1,80) | - | - | - | - | - | - |
| | | 16 | 32 (97,0) | 61,0 (7,73) | -8,1 (1,89) | - | - | - | - | - | - |
| | | 20 | 31 (93,9) | 60,4 (8,98) | -8,6 (1,91) | - | - | - | - | - | - |
| | | 24 | 31 (93,9) | 61,2 (6,62) | -7,3 (1,79) | - | - | - | - | - | - |
| MOH: nein | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 234 (100,0) | 66,6 (4,79) | | | | | | | |
| | | 4 | 228 (97,4) | 57,8 (8,77) | -7,4 (0,67) | -5,7 | 0,65 | [-6,9; -4,4] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,99; -0,63] |
| | | 8 | 226 (96,6) | 56,8 (9,21) | -8,3 (0,72) | -5,7 | 0,74 | [-7,2; -4,3] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,91; -0,54] |
| | | 12 | 231 (98,7) | 57,7 (8,47) | -7,4 (0,70) | -4,4 | 0,70 | [-5,7; -3,0] | < 0,0001 | -0,6 | [-0,75; -0,39] |
| | | 16 | 225 (96,2) | 55,1 (8,90) | -9,9 (0,73) | -6,2 | 0,76 | [-7,7; -4,7] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,94; -0,58] |
| | | 20 | 218 (93,2) | 55,2 (8,70) | -9,6 (0,73) | -5,4 | 0,76 | [-6,9; -3,9] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,86; -0,49] |
| | | 24 | 221 (94,4) | 55,7 (8,71) | -9,2 (0,72) | -5,3 | 0,73 | [-6,7; -3,9] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,86; -0,49] |
| | | Baseline | 245 (100,0) | 66,4 (4,50) | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie DELIVER HIT-6 (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------|-----------------|---------------|-------------------------------|--------------|----------|--------|----------------|--------|
| MOH (ja/nein) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | Veränderung ggü. Baseline | | | | | |
| | | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Differenz | SE | 95%-KI | p-Wert | Hedges' g | 95%-KI |
| Eptinezumab 300 mg | 4 | 237 (96,7) | 57,9 (8,40) | -7,1 (0,65) | -5,4 | 0,64 | [-6,7; -4,2] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,96; -0,60] | |
| | 8 | 236 (96,3) | 56,0 (9,49) | -9,0 (0,69) | -6,5 | 0,73 | [-7,9; -5,0] | < 0,0001 | -0,8 | [-1,0; -0,64] | |
| | 12 | 244 (99,6) | 56,5 (8,97) | -8,5 (0,67) | -5,5 | 0,69 | [-6,8; -4,1] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,90; -0,54] | |
| | 16 | 232 (94,7) | 53,9 (9,59) | -11 (0,71) | -7,1 | 0,75 | [-8,6; -5,6] | < 0,0001 | -0,9 | [-1,1; -0,69] | |
| | 20 | 231 (94,3) | 53,9 (9,38) | -11 (0,71) | -6,5 | 0,75 | [-7,9; -5,0] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,98; -0,62] | |
| | 24 | 237 (96,7) | 54,9 (9,18) | -10 (0,69) | -6,2 | 0,72 | [-7,6; -4,8] | < 0,0001 | -0,8 | [-0,97; -0,61] | |
| | Placebo (BSC) | Baseline | 244 (100,0) | 66,1 (4,22) | | | | | | | |
| 4 | | 235 (96,3) | 63,1 (5,80) | -1,7 (0,67) | - | - | - | - | - | - | |
| 8 | | 236 (96,7) | 62,4 (6,56) | -2,5 (0,71) | - | - | - | - | - | - | |
| 12 | | 244 (100,0) | 61,9 (6,61) | -3,1 (0,69) | - | - | - | - | - | - | |
| 16 | | 236 (96,7) | 61,1 (7,16) | -3,7 (0,72) | - | - | - | - | - | - | |
| 20 | | 233 (95,5) | 60,6 (7,28) | -4,2 (0,72) | - | - | - | - | - | - | |
| 24 | | 237 (97,1) | 60,9 (7,26) | -3,9 (0,71) | - | - | - | - | - | - | |

Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/>14) und Behandlung als Faktoren, Baseline HIT-6-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: *least squares*-Mittelwerte; MOH = Medication overuse headache; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung); SE: *standard error* (Standardfehler)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Für Patienten mit MOH-Diagnose konnte in Bezug auf den HIT-6 in Woche 12, d. h. den Erhebungszeitpunkt, für den die Interaktion beobachtet wurde, kein signifikanter Vorteil der Behandlung mit 100 mg Eptinezumab beobachtet werden, jedoch auch kein signifikanter Nachteil. Die Population mit MOH macht 12,4 % der Patienten in der AMNOG Population b aus, eine Bewertung auf Ebene der Subgruppen ist daher nicht ausreichend begründet.

4.3.1.3.2.2.9 HIT-6 (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 5 Punkte)

Für die HIT-6-Responderanalyse (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) wurde eine signifikante Interaktion lediglich für Patienten mit bzw. ohne MOH-Diagnose und ausschließlich für Woche 12 und die 100 mg-Dosierung berichtet.

Tabelle 4-160: HIT-6 (Responderanalyse, Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Subgruppenanalyse nach MOH (ja/nein) , AMNOG Population b

| Studie DELIVER HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------|-----|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|----------|
| MOH: ja/nein | | | | | | | | |
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| MOH: ja | Eptinezumab 100 mg | 12 | 33 | 15 (45,5) | 0,88 [0,32; 2,45] | 0,93 [0,57; 1,51] | -6,1 [-30; 18,0] | 0,8036 |
| | | 24 | 33 | 19 (57,6) | 1,36 [0,47; 4,00] | 1,09 [0,70; 1,71] | 3,03 [-21; 27,0] | 0,5668 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 33 | 21 (63,6) | 1,82 [0,66; 5,22] | 1,21 [0,78; 1,87] | 12,1 [-12; 35,8] | 0,2513 |
| | | 24 | 33 | 23 (69,7) | 2,24 [0,77; 6,84] | 1,29 [0,85; 1,95] | 15,2 [-8,0; 38,3] | 0,1393 |
| | BSC (Placebo) | 12 | 33 | 17 (51,5) | - | - | - | - |
| | | 24 | 33 | 18 (54,5) | - | - | - | - |
| MOH: nein | Eptinezumab 100 mg | 12 | 234 | 149 (63,7) | 2,67 [1,84; 3,90] | 1,62 [1,35; 1,94] | 24,3 [15,6; 33,0] | < 0,0001 |
| | | 24 | 234 | 173 (73,9) | 3,37 [2,28; 5,02] | 1,61 [1,38; 1,88] | 28,0 [19,6; 36,4] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 243 | 151 (62,1) | 2,55 [1,77; 3,71] | 1,58 [1,31; 1,90] | 22,8 [14,1; 31,4] | < 0,0001 |
| | | 24 | 244 | 177 (72,5) | 3,22 [2,19; 4,76] | 1,58 [1,35; 1,85] | 26,6 [18,2; 35,0] | < 0,0001 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | | | | | | | | |
|--|------------------------|--------------|----------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|
| DELIVER HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte | | | | | | | | |
| MOH: ja/nein | | | | | | | | |
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| | BSC (Placebo) | 12 | 244 | 96 (39,3) | - | - | - | - |
| | | 24 | 244 | 112 (45,9) | - | - | - | - |
| <p>OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die HIT-6-Werte zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. Potenziell fehlende Werte zu Woche 12 oder Woche 24 wurden mit der LOCF-Methode imputiert, Baselinewerte werden nicht zur Imputation verwendet. Ein Responder in der Analyse ist ein Patient, der im Vergleich zur Baseline eine Verminderung seines Wertes von mindestens 5 Punkten erfahren hat. LOCF = Last observation carried forward; MHD: <i>monthly headache day</i> (monatliche Kopfschmerztage); KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz</p> | | | | | | | | |

Für Patienten mit MOH-Diagnose konnte in Bezug auf den HIT-6 in Woche 12, d. h. den Erhebungszeitpunkt, für den die Interaktion beobachtet wurde, kein signifikanter Vorteil der Behandlung mit 100 mg Eptinezumab beobachtet werden, jedoch auch kein Nachteil. Die Population mit MOH macht 12,4 % der Patienten in der AMNOG Population aus, eine Bewertung auf Ebene der Subgruppen ist daher nicht ausreichend begründet.

4.3.1.3.2.2.10 HIT-6 (Responderanalyse, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte)

Für die HIT-6-Responderanalyse (Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte) wurde eine signifikante Interaktion lediglich für Patienten mit bzw. ohne MOH-Diagnose und ausschließlich für Woche 24 und die 100 mg-Dosierung berichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-161: HIT-6 (Responderanalyse, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte), Subgruppenanalyse nach MOH (ja/nein) , AMNOG Population b

| Studie DELIVER HIT-6, Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|-----|-----------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|
| MOH: ja/nein | | | | | | | | | |
| | | | | | Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | |
| Subgruppe | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | |
| MOH: ja | Eptinezumab 100 mg | 12 | 33 | 11 (33,3) | 0,95 [0,32; 2,80] | 0,95 [0,50; 1,79] | -3,0 [-26; 19,9] | 0,9203 | |
| | | 24 | 33 | 16 (48,5) | 1,40 [0,49; 4,14] | 1,10 [0,65; 1,86] | 3,03 [-21; 27,1] | 0,5378 | |
| | Eptinezumab 300 mg | 12 | 33 | 19 (57,6) | 2,66 [0,95; 7,86] | 1,49 [0,87; 2,55] | 21,2 [-2,3; 44,7] | 0,0636 | |
| | | 24 | 33 | 20 (60,6) | 2,25 [0,79; 6,75] | 1,33 [0,82; 2,17] | 15,2 [-8,7; 39,0] | 0,1314 | |
| | BSC (Placebo) | 12 | 33 | 12 (36,4) | - | - | - | - | |
| | | 24 | 33 | 15 (45,5) | - | - | - | - | |
| | MOH: nein | Eptinezumab 100 mg | 12 | 234 | 125 (53,4) | 2,59 [1,78; 3,80] | 1,76 [1,41; 2,21] | 23,1 [14,5; 31,7] | < 0,0001 |
| | | | 24 | 234 | 155 (66,2) | 4,18 [2,85; 6,19] | 2,07 [1,69; 2,54] | 34,3 [25,8; 42,7] | < 0,0001 |
| Eptinezumab 300 mg | | 12 | 243 | 136 (56,0) | 2,95 [2,03; 4,32] | 1,85 [1,48; 2,30] | 25,6 [17,1; 34,1] | < 0,0001 | |
| | | 24 | 244 | 158 (64,8) | 3,99 [2,73; 5,87] | 2,03 [1,65; 2,49] | 32,8 [24,4; 41,2] | < 0,0001 | |
| BSC (Placebo) | | 12 | 244 | 74 (30,3) | - | - | - | - | |
| | | 24 | 244 | 78 (32,0) | - | - | - | - | |
| <p>OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die HIT-6-Werte zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren.</p> <p>Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. Potenziell fehlende Werte zu Woche 12 oder Woche 24 wurden mit der LOCF-Methode imputiert, Baselinewerte werden nicht zur Imputation verwendet. Ein Responder in der Analyse ist ein Patient, der im Vergleich zur Baseline eine Verminderung seines Wertes von mindestens 6,3 Punkten erfahren hat.</p> <p>LOCF = Last observation carried forward; MHD: <i>monthly headache day</i> (monatliche Kopfschmerztage); KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz</p> | | | | | | | | | |

Für Patienten mit MOH-Diagnose konnte in Bezug auf den HIT-6 in Woche 24, d. h. den Erhebungszeitpunkt, für den die Interaktion beobachtet wurde, kein signifikanter Vorteil der Behandlung mit 100 mg Eptinezumab beobachtet werden, jedoch auch kein Nachteil. Die Population mit MOH macht 12,4 % der Patienten in der AMNOG Population b aus, eine Bewertung auf Ebene der Subgruppen ist daher nicht ausreichend begründet.

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassende Bewertung der Subgruppenanalysen

In der Gesamtschau wurden in der Studie DELIVER wenige signifikante Interaktionen beobachtet. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen im Rahmen der Nutzenbewertungen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab, die ebenfalls auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation bewertet wurden. Insgesamt kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten je nach Migränesubtyp und in Abhängigkeit einer gleichzeitigen MOH-Diagnose in unterschiedlichem Maß von der Behandlung mit Eptinezumab profitieren, eine Bewertung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene wird jedoch nicht vorgenommen (Tabelle 4-162).

Tabelle 4-162: Zusammenfassende Einschätzung der Subgruppenergebnisse

| Subgruppenmerkmal | Endpunkte mit signifikanter Interaktion | Bewertung auf Subgruppenebene? | Begründung |
|-------------------------|--|--------------------------------|---|
| Alter | - | Nein | <ul style="list-style-type: none"> Keine signifikanten Interaktionen |
| Geschlecht | <ul style="list-style-type: none"> Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert und Responderanalyse | Nein | <ul style="list-style-type: none"> Zwei Endpunkte mit signifikanter Interaktion. Keine medizinische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit. Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse ist durch den geringen Anteil männlicher Patienten eingeschränkt. |
| Migränesubtyp (Stratum) | <ul style="list-style-type: none"> MMD-Responder 50% Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität, prozentualer Anteil EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert und Responderanalyse | Nein | <ul style="list-style-type: none"> Die signifikante Interaktion für MMD-Responder (50%) spiegelt sich nicht in mehreren anderen Migräne-/Kopfschmerzpunkten wider. Die Interaktion wird nur für eine Dosierung (300 mg) und einen Beobachtungszeitraum (Woche 1 – 12) beobachtet. Für diesen Endpunkt ergibt sich für alle Subgruppen ein signifikanter Vorteil für Eptinezumab. Eine tatsächliche Interaktion kann für den EQ-5D nicht ausgeschlossen werden, es ergibt sich jedoch für keine Subgruppe ein Nachteil für Eptinezumab. Der beobachtete Subgruppeneffekt setzt die Aussagesicherheit für den Endpunkt herab, eine Ableitung des Zusatznutzens auf Subgruppenebene erscheint jedoch nicht gerechtfertigt. |

| | | | |
|-------------------------------|---|------|--|
| MOH | <ul style="list-style-type: none"> • Kopfschmerzepisode n/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert • HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert, Verbesserung um ≥ 5 Punkte und 6,3 Punkte • MBS, Gruppendifferenz | Nein | <ul style="list-style-type: none"> • Die Subgruppe der Patienten mit MOH ist klein (12,4 % der Patienten). Dementsprechend sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Unsicherheiten behaftet. • Die Interaktion in Bezug auf Kopfschmerzepisoden/Monat spiegelt sich nicht in anderen Migräne- bzw. Kopfschmerzendpunkten wider. • Die Interaktion, die in Bezug auf den HIT-6 beobachtet wurde, wird nicht konsistent über die verschiedenen Analysen und Erhebungszeitpunkte beobachtet. • Auch für den MBS wird eine Interaktion lediglich für den Zeitraum Woche 13 – 24 und für die 300 mg-Dosierung beobachtet. Die numerischen Effekte der kleineren Subgruppe stimmen mit den Effekten der größeren Subgruppe und der Gesamtpopulation gut überein. |
| Anzahl versagter Vortherapien | <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | Nein | <ul style="list-style-type: none"> • Nur ein Endpunkt mit signifikanter Interaktion. Eine signifikante Interaktion wird nur für eine Dosierung (100 mg) und einen Beobachtungszeitraum (Woche 1 – 12) beobachtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse ergeben keinen klaren Trend für eine unterschiedliche Wirksamkeit. |

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Im vorliegenden Abschnitt sind alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten direkt vergleichenden RCT unter Verwendung der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen gelistet. Weitere Unterlagen, die z. B. für indirekte Vergleiche herangezogen werden, sind in dem dafür vorgesehenen Abschnitten in Abschnitt 4.3.2.1 gelistet.

Tabelle 4-163: Direkt vergleichende RCT, die für die Nutzenbewertung von Eptinezumab herangezogen werden

| Studie | Quelle |
|--------------------------------------|--|
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
| DELIVER | Studienbericht (CSR) [28] |
| | Studienprotokoll (CSP) [31] |
| | Statistischer Analyseplan (SAP) [39] |
| | Studienregistereinträge [64-67] |
| | Publikation: <ul style="list-style-type: none"> • 60_Ashina_2022 [60] |

Die Studienregistereinträge der Studie DELIVER und die Publikation der Studienergebnisse von Ashina et al. aus dem Jahr 2022 wurden nicht für die Nutzenbewertung von Eptinezumab herangezogen, weil in den Dokumenten keine Daten der AMNOG Population enthalten sind.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

Ein indirekter Vergleich wird ausschließlich für Patientenpopulation b (Patienten, die nicht mehr für eine konventionelle Migräneprophylaxe geeignet sind) durchgeführt.

Die vom G-BA für Patientenpopulation b festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Erenumab *oder* Galcanezumab *oder* Fremanezumab

Es liegt keine direkt vergleichende Evidenz von Eptinezumab gegenüber einem der drei Wirkstoffe vor. Deswegen wird ein indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt [59]. Mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA die drei genannten Wirkstoffe als gleichwertig eingestuft, so dass nach § 6 Abs. 4 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber einem der drei möglichen Komparatoren erfolgen kann [2]. Die Kriterien, die der Auswahl des Komparators zugrunde gelegt wurden, die Prüfung dieser Kriterien und das entsprechende Ergebnis sind in dem folgenden Abschnitt 4.3.2.1.0 dargelegt. Die im Anschluss beschriebene systematische Informationsbeschaffung (Abschnitt 4.3.2.1.1) erfolgt ausschließlich für den gewählten Komparator.

4.3.2.1.0 Auswahl des Komparators

Die Einschätzung der Gleichwertigkeit von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab ist konsistent zur Nutzenbewertung der drei Wirkstoffe: in allen drei Fällen wurde vom G-BA für Patientenpopulation b³⁹ ein „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ vergeben. Basis für die genannten Bewertungen waren jeweils nicht die gesamten Studienpopulationen, sondern eine Teilpopulation, die die vom G-BA benannten Vortherapien Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin und Botulinumtoxin A adäquat berücksichtigt (im Folgenden als „AMNOG Population b“ bezeichnet). Vor diesem Hintergrund wird angenommen, dass die auf der G-BA-Seite veröffentlichten Dokumente die wesentliche Datenbasis darstellen, auf der für Patientenpopulation b ein indirekter Vergleich durchgeführt werden kann. Zusätzlich verfügbare Quellen zu den relevanten Studien sind auf Darstellung von Ergebnissen zur bewertungsrelevanten Teilpopulation zu prüfen. Eine Differenzierung in Subgruppen wurde im Rahmen der Bewertungen nicht vorgenommen [6, 7, 9-12], relevante

³⁹ Zum Zeitpunkt der Bewertungen als „Patientenpopulation c“ bezeichnet.

Effektmodifikationen wurden weder für die Bewertungen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab noch für die Studie DELIVER (Abschnitt 4.3.1.3.2) identifiziert.

Entsprechend der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin wird für den von Lundbeck gewählten Komparator eine vollständige systematische Recherche durchgeführt, die Wahl des Komparators wird jedoch anhand der aus den Nutzenbewertungsverfahren vorliegenden Informationen und Dokumente zu den drei Wirkstoffen vorgenommen.

4.3.2.1.0.1 Generelle Eignung der Komparatorstudien

Den Nutzenbewertungsbeschlüssen der möglichen Komparatoren liegen Daten zur AMNOG Population b aus den folgenden Studien zugrunde:

- LIBERTY (Erenumab) [9, 11]
- EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN (Galcanezumab) [10, 12]
- FOCUS (Fremanezumab) [6, 7]

Bei allen fünf Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. In allen fünf Studien wurde BSC adäquat umgesetzt, sowohl nicht-medikamentöse Verfahren zur Migräneprophylaxe als auch eine medikamentöse Behandlung akuter Migräneattacken waren grundsätzlich erlaubt, eine minimale Studiendauer von 12 Wochen war in allen Studien umgesetzt.

Tabelle 4-164: Prüfung der Studiendesigns

| Kriterium | Erenumab | Galcanezumab | | | Fremanezumab |
|---|----------|--------------|----------|--------|--------------|
| Studie | LIBERTY | EVOLVE-1 | EVOLVE-2 | REGAIN | FOCUS |
| RCT | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Studiendauer ≥ 12 Wochen | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| BSC ist adäquat umgesetzt | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Die fünf möglichen Vergleichsstudien erfüllen alle notwendigen generellen Qualitätskriterien, um für einen indirekten Vergleich berücksichtigt zu werden.

Im Folgenden wird anhand von weiteren, spezifischen Prüfkriterien (Unterschiede in der Datenlage, Vergleichbarkeit der Studienpopulation, Möglichkeit eines dosisfairen Vergleichs, Vergleichbarkeit der untersuchten Endpunkte) diskutiert, ob sich in Bezug auf die drei möglichen Komparatoren Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab Unterschiede ergeben, die die Validität eines durchgeführten indirekten Vergleichs beeinflussen.

4.3.2.1.0.2 Spezifische Prüfkriterien

Ziel bei der Auswahl des Komparators ist, aus den möglichen Komparatoren den zu wählen, der den validesten indirekten Vergleich ermöglicht. Ein valider indirekter Vergleich ist nur möglich, wenn Studien mit ausreichender Ähnlichkeit in den Vergleich eingeschlossen werden. Daher werden Kriterien, die zur Prüfung der Ähnlichkeit verwendet werden (Abschnitt 4.3.2.1.2.3), bereits im Zuge der Auswahl des besten Komparators eingesetzt.

Konkret werden für die Entscheidungsfindung die folgenden Kriterien geprüft:

- Grundsätzliche Vergleichbarkeit der herangezogenen Studien/Daten
- Vergleichbarkeit der untersuchten Studienpopulation
 - Vortherapien
 - Patientencharakteristika
- Möglichkeit eines dosisfairen Vergleichs
- Vergleichbarkeit der untersuchten Endpunkte

4.3.2.1.0.3 Auswahl des Komparators anhand der Prüfkriterien

4.3.2.1.0.3.1 Grundsätzliche Vergleichbarkeit der herangezogenen Studien/Daten

Die Studie DELIVER wurde für die frühe Nutzenbewertung gemäß den Vorgaben des G-BA und analog zu den Bewertungsverfahren von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab ausgewertet. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und ergeben einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Best Supportive Care. Die grundsätzliche Eignung der Daten für Eptinezumab, Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab für die Ableitung eines Zusatznutzens für die Patientenpopulation b lässt auf eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Studiendaten schließen. Die für die Nutzenbewertung herangezogene Datenbasis unterscheidet sich jedoch für Eptinezumab, Erenumab und Fremanezumab im Vergleich zu Galcanezumab. Patientenpopulation b stellt die Population dar, die mit konventionellen Migräneprophylaxen schon erfolglos vortherapiert ist⁴⁰, d. h. nicht die Population, für die der primäre Wirksamkeitsnachweis für die Zulassung erfolgt ist. Die pivotalen Phase-3-Studien der CGRP-Antagonisten schließen ein in Bezug auf die Vortherapien heterogenes Patientenkollektiv mit therapienaiven und mit wenigen Wirkstoffen vorbehandelten Patienten ein. Das Zulassungsprogramm umfasst jeweils separate Studien für die Migränesubtypen EM und CM.

⁴⁰ Für die vorliegende Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten, die auf ≥ 2 Therapien der folgenden Wirkstoffauswahl versagt haben: Metoprolol/Propranolol, Topiramal, Flunarizin und Amitriptylin – „AMNOG Population b“.

Pivotal Phase-2- bzw. Phase-3-Studien der verschiedenen Wirkstoffe

- Erenumab: Phase-2-Studie 20120295 (CM), STRIVE (EM) [70]
- Galcanezumab: EVOLVE-1 (EM), EVOLVE-2 (EM), REGAIN (CM) [71]
- Fremanezumab: HALO EM (EM), HALO CM (CM) [72]
- Eptinezumab: PROMISE-1 (EM), PROMISE-2 (CM) [73]

Zusätzlich wurde zu jedem der Wirkstoffe eine Phase-3b-Studie durchgeführt, die explizit Patienten mit vorherigem Therapieversagen untersuchte:

- Erenumab: LIBERTY [74]
- Galcanezumab: CONQUER [75]
- Fremanezumab: FOCUS [76]
- Eptinezumab: DELIVER [60]

In den Nutzenbewertungen von Erenumab und Fremanezumab – so, wie für die Bewertung von Eptinezumab – wurden für Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe geeignet sind, nicht Teilpopulation der pivotalen Phase-3-Studien, sondern entsprechend vortherapierte Patienten aus den jeweiligen Phase-3b-Studien herangezogen. Im Fall von Galcanezumab war im Gegensatz dazu die entsprechende Studie CONQUER nicht Teil der frühen Nutzenbewertung, weil sie nicht rechtzeitig für die Bewertung abgeschlossen war [77]. Der Hersteller (Lilly Deutschland GmbH) war jedoch in der Lage, die AMNOG Population b als Teilpopulation der pivotalen Studien zu identifizieren. Als Konsequenz aus dieser Sachlage wird für die Bewertung von Galcanezumab nur ein kleiner Teil (2,6 % – 17,5 %) der Studienpopulationen in die Bewertung eingeschlossen (Tabelle 4-165). Dies führt zu Unsicherheiten in Bezug auf die Repräsentativität der Teilpopulation, da z. B. aus den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 mit 17 bzw. 55 Patienten nur noch sehr wenige Patienten der Studien berücksichtigt sind, die zudem von den Prüfern nicht in Hinblick auf vorhandenes Therapieversagen eingeschlossen wurden. Die Studie CONQUER ist für die Untersuchung der vorliegenden Fragestellung theoretisch von höherer Relevanz als die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN. Es wurden ca. 230 Patienten pro Behandlungsgruppe eingeschlossen [75] und es muss davon ausgegangen werden, dass ein hoher Anteil der eingeschlossenen Patienten hinsichtlich der Art der Vortherapien den Kriterien für „AMNOG Population b“ entspricht. Für die Studie CONQUER liegt jedoch lediglich eine Publikation vor [75], in der a) keine Auswertungen für die spezifische AMNOG Population b dargestellt sind und b) die Auswertungen nicht gemäß Dossievorlage durchgeführt wurden. Dementsprechend sind in Hinblick auf die Vergleichbarkeit der verfügbaren Datenbasis Erenumab und Fremanezumab als die geeigneteren Komparatoren für Eptinezumab anzusehen: Die Studien LIBERTY und FOCUS untersuchen eine vergleichbare Fragestellung wie die Studie DELIVER

und die AMNOG Population b macht einen wesentlichen Anteil (69,6 % bzw. 78,2 %) der jeweiligen Studienpopulation aus (Tabelle 4-165).

Tabelle 4-165: Anteil von AMNOG Population b an den gesamten Studienpopulationen

| Wirkstoff | Studie | Gesamtpopulation | | |
|--------------|----------|------------------|--------------------|--------------------------------|
| | | N | AMNOG Population b | Anteil an der Gesamtpopulation |
| Erenumab | LIBERTY | 243 | 190 | 78,2 % |
| Fremanezumab | FOCUS | 838 | 583 | 69,6 % |
| Galcanzumab | EVOLVE-1 | 646 | 17 | 2,6 % |
| Galcanzumab | EVOLVE-2 | 692 | 55 | 7,9 % |
| Galcanzumab | REGAIN | 836 | 146 | 17,5 % |
| Eptinezumab | DELIVER | 890 | 856 | 96,2 % |

Fazit: In Bezug auf die eingeschlossenen Studien lässt sich die Datenbasis für Eptinezumab (DELIVER) gut mit Erenumab (LIBERTY) und Fremanezumab (FOCUS) vergleichen. Die Datenlage zu Galcanzumab ist hingegen heterogen, d. h. es liegen auf der einen Seite nach Dossievorlage ausgewertete kleine Teilpopulationen der Zulassungsstudien (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN) und auf der anderen Seite eine vergleichbare Studie (CONQUER) vor, für die jedoch keine vergleichbaren Auswertungen publiziert sind. Aufgrund dieser Studienlage wird ein Vergleich gegenüber Galcanzumab zwar als möglich, aber aufgrund der Unsicherheiten als weniger belastbar eingestuft.

Tabelle 4-166: Prüfung der Studienlage

| Kriterium | Erenumab | Galcanzumab | Fremanezumab |
|----------------------------------|----------|-------------|--------------|
| Vergleichbare Studien-/Datenlage | ✓ | (-) | ✓ |

4.3.2.1.0.3.2 Vergleichbarkeit der untersuchten Studienpopulation

1. Vortherapien

Die Studien DELIVER, LIBERTY und FOCUS schließen Patienten ein, die auf 2 – 4 vorherige Migräneprophylaxen versagt haben. Bei Beschränkung auf die AMNOG Population b, d. h. die Therapien Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin und Amitriptylin, zeigt sich, dass in diesen drei Studien 61,1 % – 75,3 % der Patienten auf 2 Vortherapien versagt haben, 22,6 % – 31,6 % auf 3 Vortherapien und 2,1 % – 3,5 % auf 4 Vortherapien. Die jeweiligen Anteile sind insgesamt von einer ähnlichen Größenordnung.

Die Angaben, die zu den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN verfügbar sind, lassen sich nur eingeschränkt mit den Angaben der anderen Studien vergleichen. Die Angaben im Modul 4 des Herstellerdossiers [77], die sich auch im IQWiG-Bewertungsbericht wiederfinden [78], beziehen sich in diesem Fall nicht auf eine Vortherapie mit Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin und Amitriptylin, sondern auf eine Definition, die zusätzlich Botulinumtoxin A und Valproinsäure berücksichtigt. Damit sind die Patienten scheinbar

umfassender vorbehandelt, obwohl das Gegenteil der Fall der Fall ist: Patienten mit ≥ 3 Vortherapien von Therapien, die nach Evidenzgrad A oder B der amerikanischen Leitlinie empfohlen sind, sind von der Studienteilnahme **ausgeschlossen**. Dementsprechend können die Patienten in der Studie mit maximal 2 der folgenden Therapien vorbehandelt sein: Divalproex-Natrium, Natriumvalproat, Topiramat, Metoprolol, Propranolol, Timolol, Frovatriptan, Amitriptylin, Venlafaxin, Atenolol, Nadolol, Naratriptan und Zolmitriptan [12, 79]. Von den Wirkstoffen der Wirkstoffgruppe a), d. h. Metoprolol/Propranolol, Topiramat, Flunarizin und Amitriptylin, ist Flunarizin in der Auswahl nicht enthalten. Folglich können Patienten mit der für EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN verwendeten Definition das Kriterium eines Versagens mit > 2 Therapien erfüllen, wenn neben weiteren Therapien eine Behandlung mit Flunarizin versagt hat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-167: Anzahl der versagten Vortherapien (Metoprolol/Propranolol, Topiramate, Flunarizin, Amitriptylin) in AMNOG Population b der unterschiedlichen Studien [19, 80]

| | DELIVER | | LIBERTY | | EVOLVE-1 | | EVOLVE-2 | | REGAIN | | FOCUS | |
|--|--------------------|--------|------------------|--------|-----------------|--------|---------------------|--------|-----------------|--------|---------------------|--------|
| | Eptinezumab | | Erenumab | | | | Galcanezumab | | | | Fremanezumab | |
| AMNOG Population b (Patienten aus allen Behandlungsgruppen) | | | | | | | | | | | | |
| N | 856 ^b | | 193 ^c | | 17 ^d | | 55 | | 146 | | 583 | |
| | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | |
| Anzahl an versagten Therapien^a | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 628 | (73,4) | 118 | (61,1) | 13 | (76,5) | 25 | (45,5) | 64 | (43,8) | 439 | (75,3) |
| 3 | 198 | (23,1) | 61 | (31,6) | 1 ^e | (5,9) | 17 | (30,9) | 52 ^g | (35,6) | 132 | (22,6) |
| 4 | 30 | (3,5) | 14 | (7,3) | 3 ^f | (17,6) | 11 | (20,0) | 27 | (18,5) | 12 | (2,1) |
| 5 | - | - | - | - | - | - | 2 | (3,6) | 3 | (2,1) | - | - |

^aAusschließlich unter Berücksichtigung von Propranolol/Metoprolol, Topiramate, Flunarizin und Amitriptylin als mögliche Vortherapien. Für die LIBERTY-Studie sind die Angaben von Patienten mit Versagen auf 2 vorherige Therapien und Patienten mit Versagen auf 1 vorherige Therapie und Nichteignung für ≥ 1 Therapie zusammengefasst. Für die Angaben der Galcanezumab-Studien weicht die Definition ab: Bei den Informationen zur Vortherapie sind auch Valproinsäure und Botulinumtoxin A berücksichtigt. Die Darstellung überschätzt im Vergleich den Anteil an Patienten mit > 2 Vortherapien (s. auch die erläuternden Fußnoten d – g). Eine Darstellung entsprechend der Operationalisierung für DELIVER, LIBERTY und FOCUS liegt für die Galcanezumab-Studien nicht vor.

^bAMNOG Population b basierend auf der FAS-Population der DELIVER-Studie.

^cAMNOG Population b bzw. Population II, basierend auf dem RAS (randomisierte Patienten), im entsprechenden FAS sind nur noch 190 Patienten eingeschlossen.

^dGemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN sind Patienten mit ≥ 3 Vortherapien zwar von der Studienteilnahme ausgeschlossen, dies bezieht sich aber nur auf Wirkstoffe mit Empfehlungsgrad A oder B in der amerikanischen Leitlinie, d. h. Flunarizin und Botulinumtoxin A sind davon nicht umfasst, so dass ein Therapieversagen auch von > 2 Wirkstoffen der für die Nutzenbewertung relevanten Vortherapien möglich ist. In den Angaben in dieser Tabelle sind bei den Vortherapien im Gegensatz zu den anderen Studien auch Valproinsäure und Botulinumtoxin berücksichtigt, so dass eine direkte Vergleichbarkeit mit den Angaben zu den anderen Studien nicht gegeben ist.

^eDer Patient hatte Therapieversagen auf Propranolol, Topiramate und Botulinumtoxin A, d. h. bei Anwendung der unter Fußnote a) genannten Kriterien hat dieser Patient nur 2 Vortherapien.

^fKeiner dieser Patienten hatte ein Therapieversagen auf Flunarizin, d. h. bei Therapie gemäß Studienprotokoll haben alle drei Patienten max. 2 Vortherapien der Wirkstoffe Propranolol/Metoprolol, Topiramate, Flunarizin und Amitriptylin.

^gEntsprechend dieser Angabe haben 52 Patienten ein Therapieversagen von 3 Vortherapien, unter diesen sind jedoch nur 9 Patienten mit einer Flunarizin-Therapie, so dass nach Anwendung der gleichen Kriterien wie für DELIVER und LIBERTY, maximal 9 Patienten dieses Kriterium erfüllen würden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Fazit: In Bezug auf die Vortherapie sind die Studiendaten für Eptinezumab, Erenumab und Fremanezumab weitgehend vergleichbar. In den verfügbaren Daten der Galcanezumab-Studien ist die Vortherapie abweichend operationalisiert, so dass eine verlässliche Aussage nicht möglich ist. Insgesamt werden die Studien in Bezug auf dieses Kriterium als ausreichend vergleichbar eingeschätzt.

Tabelle 4-168: Vergleichbarkeit der Vorbehandlung

| Kriterium | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|--|----------|--------------|--------------|
| Vergleichbarkeit hinsichtlich der Vortherapien | ✓ | (✓) | ✓ |

2. Baseline-Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika der Studien DELIVER, LIBERTY, FOCUS, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN sind in den folgenden Tabellen Tabelle 4-169 und Tabelle 4-170 dargestellt.

Tabelle 4-169: Vergleich der Baseline-Charakteristika – demographische und krankheitsspezifische Faktoren, Teil 1 (DELIVER, LIBERTY [19, 24] und FOCUS [81])

| | DELIVER | | | LIBERTY | | FOCUS | |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|-----------------|---------------|--|---------------|
| | Eptinezumab | | | Erenumab | | Fremanezumab | |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| Behandlungsgruppe | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) | Erenumab 140 mg | BSC (Placebo) | Fremanezumab (monatlich + vierteljährlich) | BSC (Placebo) |
| N | 284 | 285 | 287 | 86 | 104 | 388 | 195 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 44,4 (10,8) | 43,2 (10,2) | 43,8 (10,9) | 43,8 (10,48) | 44,6 (11,04) | 45 (11) | 46 (11) |
| Geschlecht [w / m], % | 92,6/7,4 | 88,8/11,2 | 88,5/11,5 | 81,4/18,6 | 87,5/12,5 | 85/15 | 87/13 |
| Abstammung [weiß/andere], % | 97,2/2,8 | 96,5/3,5 | 97,2/2,8 | 89,5/10,5 | 91,3/8,7 | 93/7 | 93/7 |
| Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD) | 18,4 (11,74) | 16,7 (10,8) | 17,8 (11,57) | 26,1 (12,22) | 23,8 (11,02) | 23,4 (13,1) | 22,9 (13,1) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | DELIVER | | | LIBERTY | | FOCUS | |
|---|--------------------|--------------------|---------------|-----------------|---------------|--|---------------|
| | Eptinezumab | | | Erenumab | | Fremanezumab | |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| Behandlungsgruppe | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) | Erenumab 140 mg | BSC (Placebo) | Fremanezumab (monatlich + vierteljährlich) | BSC (Placebo) |
| Migränetyp, n (%) | | | | | | | |
| EM | 169 (59,5) | 181 (63,5) | 167 (58,2) | 86 (100) | 104 (100) | 149 (38) | 76 (39) |
| CM | 115 (40,5) | 104 (36,5) | 120 (41,8) | 0 | 0 | 239 (62) | 119 (61) |
| Anzahl der Migränetage [Tage/Monat]; MW (SD) | 13,8 (5,65) | 13,7 (5,47) | 13,9 (5,8) | 9,1 (2,26) | 9,1 (2,52) | 14,3 (5,4) | 14,2 (5,9) |
| Anzahl der Kopfschmerztag [Tage/Monat], MW (SD) | 14,5 (5,87) | 14,5 (5,68) | 14,4 (5,48) | 9,9 (2,53) | 9,9 (2,50) | 14,2 (5,8) | 14,2 (6,1) |
| Anzahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen [Tage/Monat], MW (SD) | - | - | - | - | - | 12,3 (6,0) | 12,1 (6,5) |
| Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation pro Monat [Tage/ Monat], MW (SD) | 11,1 (5,51) | 11,1 (5,3) | 11,2 (6,02) | 4,6 (2,92) | 4,4 (2,76) | 9 (6,4) | 9,2 (6,7) |
| MMD mit Gebrauch von Akutmedikation [Tage/Monat], MW (SD) | 12,7 (5,53) | 12,4 (5,43) | 12,5 (5,68) | - | - | - | - |
| CM: Chronische Migräne; EM: Episodische Migräne; MMD: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetage); MD: Mittelwertdifferenz; SD: standard deviation (Standardabweichung) | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-170: Vergleich der Baseline-Charakteristika – demographische und krankheitsspezifische Faktoren, Teil 2 (EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN [78])

| | EVOLVE-1 | | EVOLVE-2 | | REGAIN | |
|--|--------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | Galcanezumab | | | | | |
| | AMNOG Population b | | | | | |
| Behandlungsgruppe | Galcanezumab | BSC (Placebo) | Galcanezumab | BSC (Placebo) | Galcanezumab | BSC (Placebo) |
| N | 7 | 10 | 27 | 28 | 36 | 110 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 45 (15) | 42 (11) | 45 (10) | 46 (7) | 44 (12) | 45 (11) |
| Geschlecht [w / m], % | 100/0 | 90/10 | 89/11 | 93/7 | 94/6 | 88/12 |
| Abstammung [weiß/andere], % | 85,7/14,3 | 100/0 | 66,7/33,3 | 75/25 | 88,9/11,1 | 83,6/16,4 |
| Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD) | 23,7 (14,9) | 21,6 (15,2) | 23,6 (13,0) | 21,7 (13,4) | 23,6 (13,6) | 24,6 (13,1) |
| Migränetyyp, n (%) | | | | | | |
| EM | 7 (100) | 10 (100) | 27 (100) | 28 (100) | 0 | 0 |
| CM | 0 | 0 | 0 | 0 | 36 (100) | 110 (100) |
| Anzahl der Migränetage [Tage/Monat]; MW (SD) | 9,4 (2,4) | 7,6 (2,1) | 9,0 (3,1) | 9,1 (3,0) | 20,5 (4,8) | 19,3 (4,7) |
| Anzahl der Kopfschmerztage [Tage/Monat], MW (SD) | 10,2 (2,6) | 10,3 (3,3) | 10,7 (3,4) | 10,3 (2,9) | 21,8 (4,9) | 21,8 (3,9) |
| Anzahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen [Tage/Monat], MW (SD) | - | - | - | - | - | - |
| Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation pro Monat [Tage/Monat], MW (SD) | 7,9 (4,2) | 6,0 (3,1) | 7,8 (3,7) | 7,2 (3,5) | 17,3 (5,4) | 15,4 (6,1) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | EVOLVE-1 | | EVOLVE-2 | | REGAIN | |
|---|--------------------|---|----------|---|--------|---|
| | Galcanezumab | | | | | |
| | AMNOG Population b | | | | | |
| MMD mit Gebrauch von Akutmedikation [Tage/Monat], MW (SD) | - | - | - | - | - | - |
| CM: Chronische Migräne; EM: Episodische Migräne; MMD: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetage); MD: Mittelwertdifferenz; SD: standard deviation (Standardabweichung) | | | | | | |

Alter, Geschlecht und Abstammung

Die Studienpopulationen der sechs betrachteten Studien unterscheiden sich nicht maßgeblich hinsichtlich Alter, Geschlecht und Abstammung. Der Altersdurchschnitt der Patienten liegt in allen Studien bei Mitte 40. Zum weitaus überwiegenden Anteil (81,4 – 100 %) sind die Patienten weiblich und weiß (66,7 – 100 %). Die größten Unterschiede in Bezug auf die Abstammung bestehen zwischen dem Galcanezumab-Behandlungsarm der Studie EVOLVE-2 (66,7 %) und der BSC (Placebo)-Gruppe der Studie EVOLVE-1 (100 %). Die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 sind vom Design nahezu identisch und im Rahmen einer prädefinierten IPD-Metaanalyse zusammengefasst. Die beobachteten Unterschiede werden als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

Krankheitsdauer, monatliche Migränetage, Migränesubtyp, Verwendung von Akutmedikation

Die mittlere Krankheitsdauer in den Studien beträgt zwischen 16,7 (300 mg-Eptinezumab-Gruppe in DELIVER) und 26,1 Jahren (Erenumab-Behandlungsarm der Studie LIBERTY). Wesentlich für die Krankheitsschwere und die Zugehörigkeit zur AMNOG Population b ist die Häufigkeit der Migräneattacken und wie viele Vortherapien bereits versagt haben. Eine Population, die viele Jahre an Migräne leidet und auf 2 oder mehr Prophylaxen nicht angesprochen oder diese nicht vertragen hat, ist ein schwer betroffene Patientenpopulation, der mit konventionellen Therapien nicht ausreichend geholfen werden konnte. Dies trifft auf alle sechs Studien zu und wird als vergleichbar eingestuft.

Der bedeutsamste Unterschied zwischen den Populationen bezieht sich auf die monatlichen Migränetage bzw. den Migränesubtyp, der sich u. a. über die monatlichen Migränetage definiert. Die Studien LIBERTY, EVOLVE-1 und EVOLVE-1 schließen ausschließlich Patienten mit episodischer Migräne (EM) ein („EM-Studien“). Die durchschnittlichen monatlichen Migränetage (MMD) dieser drei Studien sind ähnlich und liegen zwischen 7,6 und 9,4 MMD/Monat. Die Studie REGAIN schließt dagegen ausschließlich Patienten mit chronischer Migräne (CM) ein, in dieser Studie liegen die mittleren Migränetage mit 19,3 bzw. 20,5 deutlich höher als in den „EM-Studien“. Die Studien untersuchen somit Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere. In den Nutzenbewertungen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab geht der G-BA in Bezug auf dieses Merkmal nicht von einer bedeutsamen Effektmodifikation aus. Die Zusatznutzenbewertung von Galcanezumab beruht daher auf einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien EVOLVE-1/2 und REGAIN. Durch diese Zusammenfassung wurden für die Bewertung von Galcanezumab sowohl EM- als auch CM-Patienten eingeschlossen, was der Zulassungspopulation entspricht. Für die Nutzenbewertung von Erenumab wurden hingegen nur Patienten mit episodischer Migräne berücksichtigt, da nur für diese Teilpopulation Daten vorliegen. In die Studien DELIVER und FOCUS sind sowohl EM- als auch CM-Patienten eingeschlossen, die monatlichen Migränetage der zugehörigen Studienpopulationen liegen mit 13,7 – 14,3 in einem Bereich zwischen den Beobachtungen für die „EM-Studien“ und REGAIN („CM-Studie“). Somit ist in Bezug auf die Krankheitsschwere die beste Vergleichbarkeit für die Studie DELIVER mit der Studie FOCUS gegeben, eine ausreichende Vergleichbarkeit kann für die

Metaanalyse der Studien EVOLVE-1/2 und REGAIN angenommen werden, die Vergleichbarkeit mit der Studie LIBERTY („EM-Studie“) wird als eingeschränkt eingestuft.

Die Verwendung von migränespezifischer Akutmedikation unterscheidet sich ebenfalls zwischen den Studien. Die Definition migränespezifischer Akutmedikation unterscheidet sich zwar zwischen den Studien, maßgeblich spiegeln die jeweilige Angaben jedoch die Anzahl der monatlichen Migränetage wider, d. h. eine höhere Anzahl monatlicher Migränetage korreliert mit einer höheren Anzahl an Tagen mit Akutmedikation. In der Studie LIBERTY (ausschließlich EM-Patienten) verwendeten die Patienten im Mittel an 4,4 bzw. 4,6 Tagen im Monat migränespezifische Akutmedikation, in den EVOLVE-Studien waren dies an 6,0 – 7,9 Tagen der Fall, in den Studien DELIVER und FOCUS zwischen 9,0 und 11,2 Tagen und in der Studie REGAIN an im Mittel 15,4 bzw. 17,3 Tagen pro Monat.

Fazit: Der wesentliche Unterschied der betrachteten Studienpopulationen besteht in der Häufigkeit der Migränetage, was sich auch in der Einstufung als EM oder CM sowie in der Verwendung akuter Migränemedikation widerspiegelt. Gut vergleichbar mit der DELIVER-Studie ist die Studie FOCUS, in die ebenfalls eine gemischte EM/CM-Population eingeschlossen ist und auch die weiteren Baseline-Charakteristika dieser Studien sind ähnlich. Eine ausreichende Vergleichbarkeit ergibt sich für die metaanalytische Zusammenfassung der Studien EVOLVE-1/2 und REGAIN. Die Studienpopulation der Studie LIBERTY wird hingegen als nicht hinreichend ähnlich eingestuft, bzw. lässt einen Vergleich nur für eine Teilpopulation zu.

Tabelle 4-171: Vergleichbarkeit der Studienpopulation

| Kriterium | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|--|----------------|--------------|--------------|
| Vergleichbare Studienpopulation | - ^a | ✓ | ✓ |
| ^a Daten liegen ausschließlich aus der Studie LIBERTY vor, in die zu 100 % EM-Patienten eingeschlossen sind, Daten zu CM-Patienten liegen nicht vor. | | | |

4.3.2.1.0.3.3 Möglichkeit eines dosisfairen Vergleichs

Ein valider Vergleich – unabhängig davon, ob es sich um direkte oder indirekte Evidenz handelt – setzt voraus, dass ein dosisfairer Vergleich zwischen zu bewertendem Arzneimittel und der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen werden kann. Für das zu bewertende Arzneimittel Eptinezumab stehen mit 100 mg und 300 mg zwei verschiedene Dosierungen zur Verfügung, die alle 12 Wochen verabreicht werden. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg [5]. In der Studie DELIVER wurde Wirksamkeit und Sicherheit beider Dosierungen untersucht.

Erenumab steht ebenfalls in zwei Dosierungen zur Verfügung, 70 mg und 140 mg, die einmal alle vier Wochen appliziert werden [82]. In der Studie LIBERTY wird jedoch ausschließlich die 140mg-Dosierung untersucht. Es ist unklar, ob ein Vergleich der empfohlenen Eptinezumab-Dosis von 100 mg mit 140 mg Erenumab einen dosisfairen Vergleich darstellt. Eine Beschränkung auf die höhere Dosierung von 300 mg Eptinezumab unter gleichzeitiger Nichtberücksichtigung der empfohlenen Dosis vernachlässigt hingegen relevante Evidenz. In

Bezug auf einen dosisfairen Vergleich sind die für Erenumab verfügbaren Daten daher eingeschränkt, weil für Patientenpopulation b keine Daten für die empfohlene Dosis von 70 mg vorliegen.

Galcanezumab und Fremanezumab werden beide in einer einzigen Dosierung verwendet. Die empfohlene Dosis für Galcanezumab beträgt 120 mg einmal im Monat, wobei die Therapie mit einer Startdosis von 240 mg begonnen wird [83]. Die Dosierung von Fremanezumab beträgt 675 mg innerhalb von 3 Monaten, wobei gewählt werden kann zwischen einer Dosierung von 225 mg monatlich oder 675 mg einmal alle 3 Monate [84]. Für die frühe Nutzenbewertung von Fremanezumab wurden die beiden Applikationsmöglichkeiten als vergleichbar eingestuft und von IQWiG und G-BA zusammengefasst bewertet. Inwiefern die größere Dosisflexibilität, die mit Eptinezumab besteht, in indirekten Vergleichen abgebildet werden kann, wird im Rahmen der Auswertungen diskutiert.

Fazit: In den eingeschlossenen Studien sind für Eptinezumab, Galcanezumab und Fremanezumab alle zugelassenen Dosierungen untersucht, während dies für Erenumab (LIBERTY) nicht der Fall war.

Tabelle 4-172: Möglichkeit eines dosisfairen Vergleichs

| Kriterium | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|-----------------------|----------|--------------|--------------|
| Dosisfairer Vergleich | (✓) | ✓ | ✓ |

4.3.2.1.0.3.4 Vergleichbarkeit der untersuchten Endpunkte

Wesentlich für die Durchführung eines validen indirekten Vergleiches ist, dass in den eingeschlossenen Studien vergleichbare und vergleichbar operationalisierte Endpunkte erhoben wurden, die möglichst eine Bewertung in mehreren Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit/Verträglichkeit) zulassen. Ausgangspunkt für die Prüfung sind die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie DELIVER erhoben wurden (Tabelle 4-174).

Mortalität

Gesamtmortalität ist weder in DELIVER noch in den Komparatorstudien als eigener Endpunkt prädefiniert, sondern im Rahmen der Sicherheitsbewertung dokumentiert. In keiner der sechs Studien sind Todesfälle aufgetreten, so dass die Endpunktkategorie Mortalität für die Nutzenbewertung von Eptinezumab eine untergeordnete Rolle spielt und nur der Vollständigkeit halber aufgeführt ist.

Morbidität

Der wichtigste Endpunkt zur Bewertung des Effektes der untersuchten Wirkstoffe auf die Migränesymptomatik ist der Anteil an Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion ihrer monatlichen Migränetage (Erläuterung in Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Dieser Endpunkt ist in allen Studien erhoben und es liegen Daten für die AMNOG Population b vor. Im Gegensatz zu den Studien DELIVER, EVOLVE-1/2, REGAIN und FOCUS ist der Endpunkt in der Studie

LIBERTY jedoch nicht gemittelt über den Beobachtungszeitraum definiert, sondern als Änderung in Monat 3. Dementsprechend ist ein Vergleich mit den LIBERTY-Daten in Bezug auf diesen Endpunkt nur eingeschränkt möglich.

Weitere ergänzende Endpunkte zur Bewertung der Häufigkeit der Migränesymptomatik sind eine Reduktion der monatlichen Migränetage und Migräneattacken (Daten der Studie LIBERTY mit Auswertung zu Monat 3 verfügbar) und eine Reduktion der Kopfschmerztage (für EVOLVE-1/2, REGAIN und FOCUS verfügbar). Die Reduktion monatlicher Migränetage (Veränderung gegenüber Baseline) sowie die Verwendung von akuter Migränemedikation wurden von G-BA und IQWiG nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, so dass die Daten teilweise nicht für die AMNOG Population b veröffentlicht sind. Zudem unterscheidet sich die Operationalisierung dieses Endpunktes zwischen den Studien.

Der Gesundheitszustand gemessen mittels VAS des EQ-5D ist in den Studien LIBERTY und FOCUS erhoben, nicht aber in den Galcanezumab-Studien. Die Begleitsymptome nach MBS sind ausschließlich in der Studie DELIVER erhoben. Die Ergebnisse zum PGIC lassen sich mit den Ergebnissen des PGI-I der Galcanezumab-Studien vergleichen, in den Studien LIBERTY und FOCUS wurde die Änderung der Krankheitsschwere nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der DELIVER-Studie mit zwei validierten und etablierten Messinstrumenten erhoben worden – HIT-6 und MSQv2.1. Beide Messinstrumente wurden ebenfalls in der Fremanezumab-Studie FOCUS verwendet. Für die anderen beiden Wirkstoffe stehen für einen Vergleich jeweils Daten für eines der beiden Messinstrumente zur Verfügung (HIT-6 für Erenumab in der LIBERTY-Studie und MSQ für Galcanezumab in den Studien EVOLVE-1/2 und REGAIN).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) sind in allen 6 Studien (DELIVER, LIBERTY, EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN und FOCUS) erhoben. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unabhängig vom Schweregrad wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nur ergänzend berichtet. Aus diesem Grund wurden diese Ergebnisse für die FOCUS-Studie im G-BA-Beschluss nicht für die AMNOG Population b dargestellt. Für die Galcanezumab-Studien liegen keine Ergebnisse aus Metaanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, vor. Grund dafür ist die niedrige Anzahl an Ereignissen. Ein Vergleich wird dennoch als prinzipiell möglich eingestuft.

Fazit: Für alle drei Komparatoren liegen für patientenrelevante Endpunkte Daten für die AMNOG Population b vor, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können. Der Vergleich gegenüber der Studie LIBERTY ist dabei dadurch eingeschränkt, dass sich die Operationalisierung des wichtigsten Morbiditätspunktes unterscheidet und der migränespezifische Fragebogen zur Lebensqualität MSQ nicht erhoben ist. Bei den

Galcanezumab-Studien wurde für die Sicherheitsendpunkte auf eine Metaanalyse verzichtet, die Metaanalyse für Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ war heterogen, HIT-6 und der EQ-5D VAS wurden nicht erhoben. Im Vergleich zu den anderen beiden möglichen Komparatoren liegen somit für Galcanezumab Daten zu weniger Endpunkten vor, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden können.

Aufgrund der genannten Einschränkungen für die Vergleich mit Erenumab und Galcanezumab ist hinsichtlich der erhobenen Endpunkte Fremanezumab mit der Studie FOCUS der geeignetste Komparator.

Tabelle 4-173: Vergleichbarkeit der erhobenen Endpunkte

| Kriterium | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|--|------------------|------------------|--------------|
| Vergleichbare Endpunkte erhoben? | ✓ | (✓) ^b | ✓ |
| Vergleichbare Endpunkte und Operationalisierung? | (✓) ^a | ✓ | ✓ |

a: Der wesentliche Morbiditätsendpunkt Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ wurde in der Studie LIBERTY abweichend definiert (Werte in Monat 3 vs. gemittelt über drei Behandlungsmonate)

b: Es sind Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar, aber es liegen weniger vergleichbare Daten/Endpunkte vor als für die Komparatoren Erenumab und Fremanezumab

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174: Patientenrelevante Endpunkte in DELIVER und in den Komparator-Studien mit vorhandenen Auswertungen für AMNOG Population b

| | Eptinezumab | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|--|--|---|--|--|
| Endpunkt | Endpunkt/Operationalisierung in DELIVER | LIBERTY | EVOLVE-1/2, REGAIN | FOCUS |
| Mortalität | | | | |
| Gesamtmortalität | Anzahl und relative Häufigkeit von Todesfällen pro Behandlungsgruppe | ● | ● | ● |
| Morbidität | | | | |
| Migränetage/Monat | Reduktion der monatlichen Migränetage (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | ○ ^a Wert in Monat 3 | - ^b | - ^b |
| | Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 % | ○ Wert in Monat 3 | ● | ● |
| | Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 75 % | ○ ^a Wert in Monat 3 | ○ Metaanalyse heterogen | ● |
| | Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um 100 % | ○ ^a Abweichende Berechnung in DELIVER | ○ Abweichende Berechnung in DELIVER | ○ Abweichende Berechnung in DELIVER |
| Migräneattacken/Monat | Reduktion der monatlichen Migräneattacken (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | ○ ^a Wert in Monat 3 | - | - |
| Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung | Anzahl und relative Häufigkeit von Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung | - | - | - |
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat | Reduktion der Tage mit Verwendung von akuter Migränemedikation pro Monat | ○ ^{a,c} Wert in Monat 3 | - ^b | - ^b |
| Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Intensität | Migräne/Kopfschmerzen mit schwerer Intensität (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | Eptinezumab | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|--|--|-----------------|---|---------------------|
| Endpunkt | Endpunkt/Operationalisierung in DELIVER | LIBERTY | EVOLVE-1/2, REGAIN | FOCUS |
| Kopfschmerztage/Monat | Reduktion der Kopfschmerztage (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | - | ● | ● |
| | Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ | - | ● | _b |
| | Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 75\%$ | - | - | - |
| | Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um 100 % | - | - | - |
| Kopfschmerzepisoden/Monat | Reduktion der monatlichen Kopfschmerzepisoden (Veränderungen gegenüber dem Baselinewert) | - | - | - |
| Most bothersome symptom (MBS) | MBS-Score zum Erhebungszeitpunkt und Gruppendifferenz | - | - | - |
| Krankheitsschwere (PGIC) | PGIC-Score zum Erhebungszeitpunkt und Gruppendifferenz | - | ○ („PGI-I“ Operationalisierung vergleichbar) | - |
| Gesundheitszustand EQ-5D VAS | Veränderung des EQ-5D VAS-Scores gegenüber dem Baselinewert | ● | - | ● |
| | Responderanalyse: Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte | - | - | - |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | |
| Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) | Veränderung des HIT-6-Scores gegenüber dem Baselinewert | ● ^a | - | ● |
| | Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte | ● | - | _b |
| | Responderanalyse: Verbesserung um $\geq 6,3$ Punkte | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | Eptinezumab | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|--|---|-----------------|--|---|
| Endpunkt | Endpunkt/Operationalisierung in DELIVER | LIBERTY | EVOLVE-1/2, REGAIN | FOCUS |
| Migraine specific quality of life questionnaire (MSQ v2.1) Domänen: <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung der Rollenfunktion • Verhinderung der Rollenfunktion • Emotionale Funktion | Veränderung der MSQ-Scores pro Domäne gegenüber dem Baselinewert | - | • | • |
| | Responderanalyse für jede Domäne: Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte | - | - | - |
| Sicherheit/Verträglichkeit | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unabhängig vom Schweregrad | • | ○ Ausschließlich Daten für die Einzelstudien, keine Metaanalyse | - Ergänzender Endpunkt, für die AMNOG Population b nicht dargestellt |
| | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | • | ○ Ausschließlich Daten für die Einzelstudien, keine Metaanalyse | • |
| | Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | • | ○ Ausschließlich Daten für die Einzelstudien, keine Metaanalyse | • |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | Eptinezumab | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|--|---|-----------------|---------------------------|---------------------|
| Endpunkt | Endpunkt/Operationalisierung in DELIVER | LIBERTY | EVOLVE-1/2, REGAIN | FOCUS |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse entsprechend statistischem Analyseplan | - ^a | - ^a | - ^a |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Vergleichbare Daten für die AMNOG Population vorhanden. ○ Daten für AMNOG Population b vorhanden, aber mit Einschränkungen in der Vergleichbarkeit. <p>^aKeine Daten im G-BA-Beschluss</p> <p>^bDer Endpunkt ist in den Studien FOCUS, EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN erhoben, aber die Ergebnisse sind nicht für die AMNOG Population b veröffentlicht, da G-BA und IQWiG die Auswertung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen haben.</p> <p>^cDie Wirkstoffe, die in der Operationalisierung akuter Migränemedikation eingeschlossen worden sind, unterscheiden sich zwischen den Studien.</p> <p>- Keine Daten für die AMNOG Population b vorhanden (Endpunkt nicht erhoben, anders operationalisiert oder nicht für die AMNOG Population b ausgewertet)</p> | | | | |

4.3.2.1.0.3.5 Wahl des Komparators - Zusammenfassung

Tabelle 4-175: Wahl des Komparators – Ergebnisse nach Prüfung

| Kriterium | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|--|------------------|------------------|--------------|
| Vergleichbare Studien-/Datenlage | ✓ | (-) | ✓ |
| Vergleichbarkeit hinsichtlich der Vortherapien | ✓ | (✓) | ✓ |
| Vergleichbare Studienpopulation | - ^a | ✓ | ✓ |
| Dosisfairer Vergleich | (✓) | ✓ | ✓ |
| Gleiche Endpunkte erhoben? | ✓ | (✓) ^b | ✓ |
| Vergleichbare Operationalisierung? | (✓) ^c | ✓ | ✓ |
| ^a Die Studie LIBERTY schließt ausschließlich EM-Patienten ein, was nur eine Teilpopulation der Zielpopulation darstellt. ^b Es sind Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar, aber es liegen weniger vergleichbare Daten/Endpunkte vor als für die Komparatoren Erenumab und Galcanezumab. ^c Der wesentliche Morbiditätsendpunkt Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ wurde in der Studie LIBERTY abweichend definiert (Werte in Monat 3 vs. gemittelt über drei Behandlungsmonate) | | | |

Die Studie DELIVER wurde für die frühe Nutzenbewertung gemäß den Vorgaben des G-BA und analog zu den Bewertungsverfahren von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab ausgewertet. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und ergeben einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Best Supportive Care. Die grundsätzliche Eignung der Daten für Eptinezumab, Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab für die Ableitung eines Zusatznutzens für die AMNOG Population b lässt auf eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Studiendaten schließen. Nach Überprüfung der im Vorfeld festgelegten Kriterien stellt sich **Fremanezumab** als der am besten geeignete Komparator für einen validen indirekten Vergleich heraus.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

weitgehend der Informationsbeschaffung, die bereits in Abschnitt 4.3.1 für RCT mit Eptinezumab beschrieben ist. Im Rahmen dieser Recherche wurde für Patientenpopulation b mit DELIVER eine Eptinezumab-Studie identifiziert, die einen direkten Vergleich mit dem Brückenkomparator BSC darstellt und die somit für den indirekten Vergleich herangezogen werden kann.

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-176: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche (AMNOG Population b)

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--|
| Eptinezumab-Studien | | | | | |
| PROMISE-1, AL403-CLIN-006 NCT02559895 | ja | ja | abgeschlossen | 56 Wochen | Eptinezumab 30 mg Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|----------------------------|-------------------|--|---|---|
| PROMISE-2, AL403-CLIN-011 NCT02974153 | ja | ja | abgeschlossen | 32 Wochen | Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| Phase-2b, ALD403- CLIN-005 NCT02275117 | ja | ja | abgeschlossen | 49 Wochen | Eptinezumab 10 mg Eptinezumab 30 mg Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| Phase-1b, AL403-CLIN-002 NCT01772524 | ja | ja | abgeschlossen | 24 Wochen | Eptinezumab 1000 mg Placebo |
| DELIVER NCT04418765, 2019-004497-25 | nein | ja | abgeschlossen | 24 Wochen (randomisierte Studienphase) | Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| RELIEF ALD403-CLIN-015 18903A NCT04152083 | nein | ja | abgeschlossen | 4 Wochen (randomisierte Studienphase) | Eptinezumab 100 mg Placebo |
| SUNLIGHT 19139A NCT04772742 | nein | ja | laufend | 12 Wochen (RCT) plus 12 Wochen open- label und 8 Wochen Safety Follow-Up | Eptinezumab 100 mg Placebo |
| SUNRISE 19140A NCT04921384 | nein | ja | laufend | 12 Wochen (RCT) plus 8 Wochen Follow- Up | Eptinezumab 100 mg Eptinezumab 300 mg Placebo |
| Fremanezumab-Studien^b | | | | | |
| - | - | - | - | - | - |
| a: Studiendauer nach Erhalt der ersten Behandlung b: Der Wirkstoff Fremanezumab wird von der Teva GmbH vertrieben, es liegen keine Lundbeck-Studien mit dem Wirkstoff vor. | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-176 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-176 sind zum 31.07.2022 aktuell.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-177: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| PROMISE-2, ALD403-CLIN-011, NCT02974153, 2016-001306-41 | Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Studie, die ausschließlich für Fragestellung b2 (Eptinezumab vs. BSC) direkte Evidenz liefert. Die betreffende Patientenpopulation (Patienten mit Versagen oder Nicht-Ansprechen auf mindestens 2 der folgenden Therapien: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin und Botulinumtoxin A) ist in der Studienpopulation enthalten, kann auf Basis der vorhandenen Dokumentation der Vortherapien jedoch nicht separat ausgewertet werden. |
| PROMISE-1, ALD403-CLIN-006, NCT02559895 | Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Studie, die ausschließlich für Fragestellung b2 (Eptinezumab vs. BSC) direkte Evidenz liefert. Die betreffende Patientenpopulation (Patienten mit Versagen oder Nicht-Ansprechen auf mindestens 2 der folgenden Therapien: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin und Botulinumtoxin A) ist in der Studienpopulation enthalten, kann auf Basis der vorhandenen Dokumentation der Vortherapien jedoch nicht separat ausgewertet werden. |
| Phase-2b, ALD403-CLIN-005, NCT02275117 | Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Studie, die ausschließlich für Fragestellung b2 (Eptinezumab vs. BSC) direkte Evidenz liefert. Die betreffende Patientenpopulation (Patienten mit Versagen oder Nicht-Ansprechen auf mindestens 2 der folgenden Therapien: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin und Botulinumtoxin A) ist in der Studienpopulation enthalten, kann auf Basis der vorhandenen Dokumentation der Vortherapien jedoch nicht separat ausgewertet werden. |
| Phase-1b, ALD403-CLIN-002, NCT01772524 | Eptinezumab wurde in der Studie ALD403-CLIN-002 nicht in zulassungskonformer Dosierung eingesetzt. |
| RELIEF ALD403-CLIN-015 18903A NCT04152083 | In der Studie wurde primär die Wirksamkeit und Sicherheit von Eptinezumab auf die Symptomatik einer akuten Migräneattacke untersucht. Die Dauer der randomisierten Studienphase ist mit 4 Wochen für die Bewertung des Effektes in der Migräneprophylaxe zu kurz. |
| SUNLIGHT 19139A NCT04772742 | Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen. |
| SUNRISE 19140A NCT04921384 | Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen. |

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Suche nach Studien mit Eptinezumab (RCT für indirekte Vergleiche, AMNOG Population b)

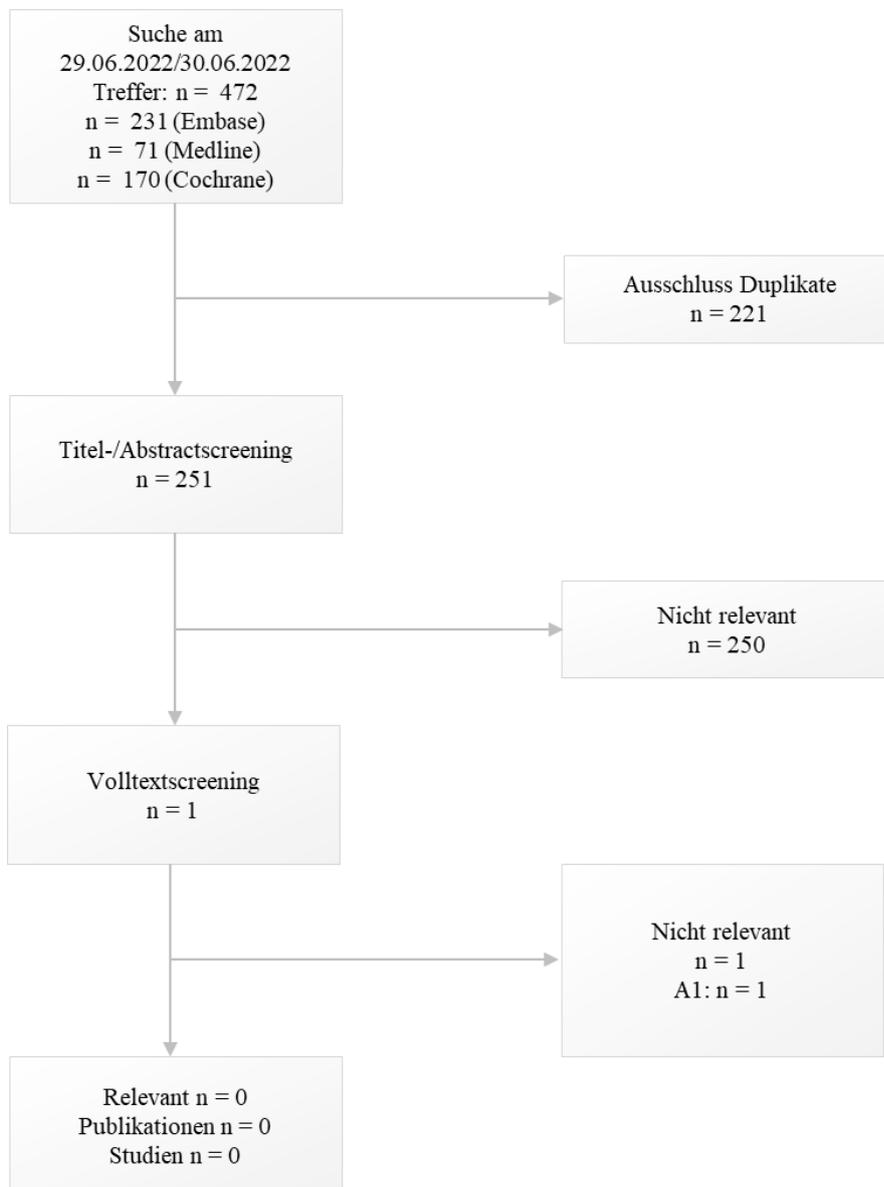


Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche, Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eptinezumab

Die Studie DELIVER ist in Abschnitt 4.3.1 ausführlich dargestellt. Die Studie schließt zu 96,2 % die AMNOG Population b ein, die aufgrund der übereinstimmenden Definition für einen Vergleich mit der entsprechenden FOCUS-Subpopulation geeignet ist (Abschnitt 4.3.2.1.0.3.2). Die zusätzlichen bibliographischen Recherchen nach Eptinezumab-Studien für indirekte Vergleiche wurden am 29.06./30.06.2022 durchgeführt. Die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2.8 dargestellt. Über diese systematische Literaturrecherche konnten keine Publikationen identifiziert werden, in der Eptinezumab-Daten

veröffentlicht sind, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich in Patientenpopulation b eignen. Ergebnisse der bewertungsrelevanten Studie DELIVER wurden publiziert, die Publikation enthält jedoch keine separaten Daten für die AMNOG Population b [60].

Es wurden über die Recherche weitere Publikationen von RCT mit Eptinezumab als Treffer erhalten. Bei diesen RCT handelt es sich um Studien des pharmazeutischen Unternehmers, deren Unterlagen keine Auswertung der AMNOG Population b zulassen, entsprechende Auswertungen sind demnach auch in diesen Publikationen nicht enthalten [29, 30, 32, 61-63].

Suche nach Studien mit Fremanezumab (RCT für indirekte Vergleiche, AMNOG Population b)

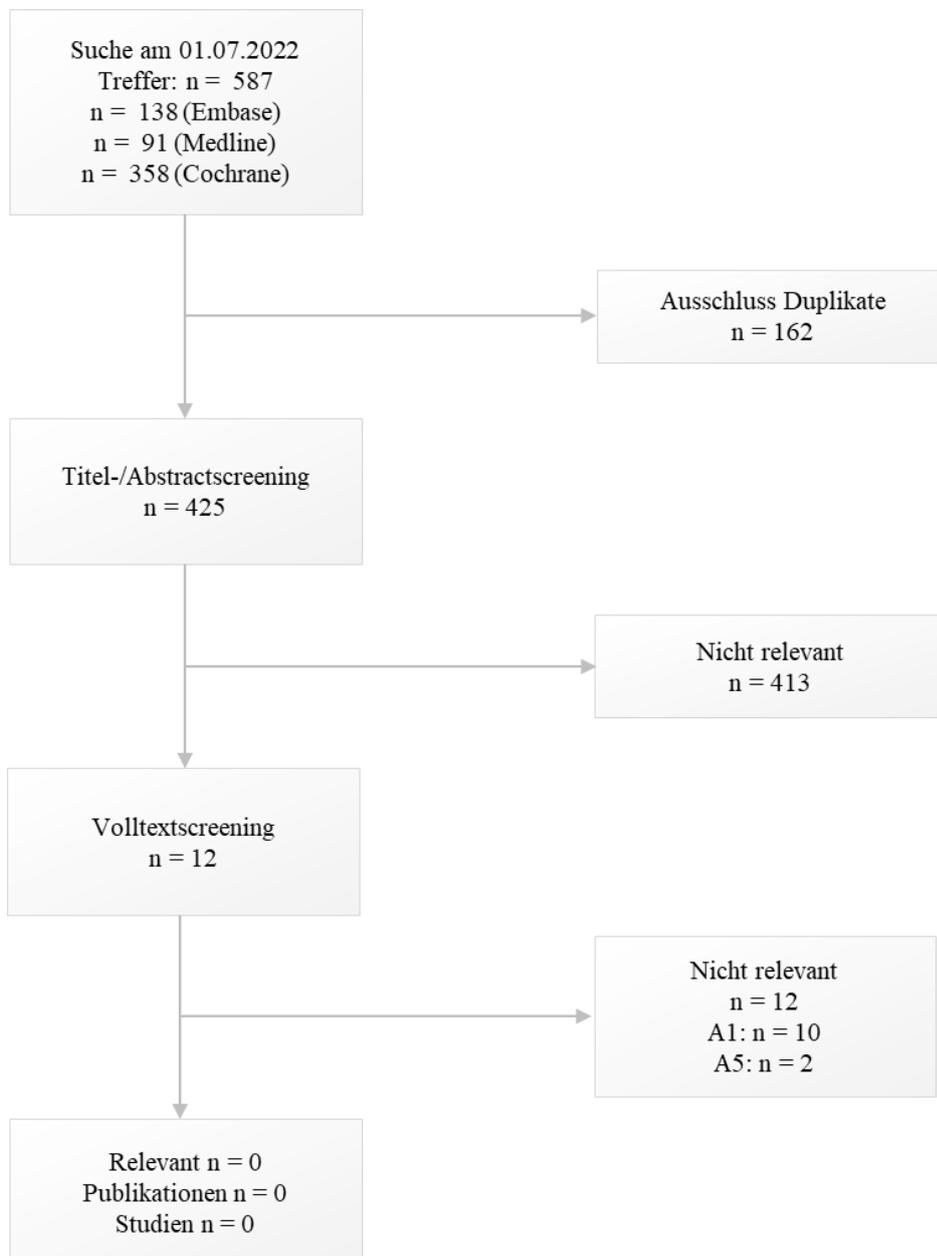


Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche, Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab

Für die Nutzenbewertung von Fremanezumab wurde von G-BA und IQWiG eine Teilpopulation der Studie FOCUS herangezogen, in der die Patienten mit ≥ 2 der Therapien Propranolol/Metoprolol, Topiramat, Flunarizin und Amitriptylin vorbehandelt waren (AMNOG Population b). Diese Population macht 69,6 % der Gesamtpopulation der Studie

FOCUS aus und entspricht in ihrer Definition der Population, die für DELIVER ausgewertet wurde.

Die zusätzlichen bibliographischen Recherchen nach Fremanezumab-Studien für indirekte Vergleiche wurden am 01.07.2022 durchgeführt. Die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2.8 dargestellt. Diese systematischen Recherchen nach weiteren Studien mit Fremanezumab, die für einen indirekten Vergleich von Eptinezumab und Fremanezumab über den Brückenkomparator BSC geeignet sind, ergab keine relevanten Treffer.

Neben Publikationen der Studie FOCUS wurden Publikationen zu weiteren Studien (HALO EM, HALO CM, asiatische Studien) als Treffer erhalten, die potenziell relevante Patienten eingeschlossen haben. 12 Publikationen wurden im Volltext gesichtet, weder die Publikationen der FOCUS-Studie noch die der weiteren Studien beinhaltet jedoch Daten der relevanten Teilpopulation [76, 85-95].

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-178: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Eptinezumab für indirekte Vergleiche in Patientenpopulation b

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)} | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|--|---|---|--|
| Eptinezumab-Studien (Eptinezumab vs. BSC (Placebo))^c | | | | |
| DELIVER NCT04418765 2019-004497-25 | clinicaltrials.gov [64] EU-CTR [65] ICTRP [66, 67] | Ja | Ja ^b | abgeschlossen |
| Fremanezumab-Studien (Fremanezumab vs. BSC (Placebo))^c | | | | |
| FOCUS NCT03308968 2017-002441-30 | clinicaltrials.gov [96] EU-CTR [97] ICTRP [98] | Nein | Ja ^b | abgeschlossen |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Es liegt jedoch keine Publikation der bewertungsrelevanten Teilpopulation vor.</p> <p>c: Beschränkung auf Studien, für die eine Auswertung der AMNOG Population b vorliegt/möglich ist.</p> | | | | |

Über die Recherchen in der AMIS-Datenbank (30.06.2022/05.07.2022) und im Studienregister der EMA (05.07.2022) wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-178 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherchen wurden am 30.06.2022 (Eptinezumab) bzw. am 01.07.2022 (Fremanezumab) durchgeführt, dies entspricht dem Zeitpunkt, zu dem die Angaben in Tabelle 4-178 aktuell sind.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-176) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-179: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche, Patientenpopulation b

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|---|---|---|---|
| DELIVER | - | Ja | Nein | Ja |
| FOCUS | <p>IQWiG-Addendum zu Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 (A19-82; Addendum zum Auftrag A19-44) [81]</p> <p>G-BA Beschluss (2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz) [7]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss (2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG) [6]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation zur Nutzenbewertung von Fremanezumab (2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_ZD) [80]</p> | Nein | Ja ^b | Ja |
| <p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>b: Es liegt jedoch keine Publikation der bewertungsrelevanten Teilpopulation vor (s. Anhang 4-C).</p> | | | | |

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ist beschränkt auf Studien, die bereits über andere Rechenschritte identifiziert wurden und dient dazu, ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die anderen, öffentlich zugänglichen Quellen nicht abgebildet sind.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 04.07.2022 mit den folgenden Suchbegriffen gesucht:

- „Eptinezumab“ (2 Treffer): Es handelt sich um Treffer, die sich auf die Bewertung von Erenumab aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beziehen (Verfahren D-669), Ergebnisse der DELIVER-Studie sind in den Dokumenten nicht enthalten.

- „DELIVER“ (91 Treffer, 29 Beschlüsse, 58 Nutzenbewertungsverfahren): Keiner der Treffer bezieht sich auf die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie DELIVER.

Auf der Internetseite des G-BA wurde mit den folgenden Suchbegriffen nach FOCUS gesucht:

- „Fremanezumab“ (39 Treffer, 13 Beschlüsse, 10 Richtlinien und Anlagen, 16 Nutzenbewertungsverfahren)
- „FOCUS“ (754 Treffer, 231 Beschlüsse, 509 Nutzenbewertungsverfahren, 1 Verfahren nach § 137h): „Focus“ findet sich als Begriff in Titel englischsprachiger Literatur, die in Dokumenten zitiert ist, relevant für das vorliegende Dossier sind die Dokumente aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Fremanezumab, die in Tabelle 4-179 gelistet sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-179 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherchen auf der Internetseite des G-BA wurden am 04.07.2022 durchgeführt, zu diesem Zeitpunkt sind die Angaben in Tabelle 4-179 aktuell.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-180: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| DELIVER | Nein | Ja | Nein | Ja [28] | Ja [64-67] | Ja [60] |
| Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| FOCUS | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja [96-98] | Ja [6, 7, 76, 80, 81, 85-87, 90, 91, 99] |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

4.3.2.1.2.1 Studien- und Patientencharakteristika

Tabelle 4-181: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich

| Studie | Studien- design | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer / Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|----------------------------|----------------------------------|---|---|---|--|--|
| Eptinezumab-Studien | | | | | | |
| DELIVER | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene Patienten, ≥ 4 Migränetage/M onat, Therapie- versagen auf 2-4 Migräne- prophylaktika | Eptinezumab 100 mg (n = 299) Eptinezumab 300 mg (n = 294) Placebo (n = 299) Davon AMNOG Population b: Eptinezumab 100 mg (n = 284) Eptinezumab 300 mg (n = 285) | Screening- phase: 28 – 30 Tage Placebo- kontrollierte Phase: 24 Wochen (Datenauswert ung des primären Endpunkt nach Woche 12) | 96 Zentren in 17 Ländern: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Russische Föderation, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, | <u>Primärer Endpunkt</u> Änderung der Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 1-12 gegenüber Baseline; <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte^a</u> Ansprechen: Patienten mit Reduktion der monatlichen Migränetage (≥50 %, ≥75 %, 100 %), Änderung in Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 13-24 gegenüber Baseline, Ansprechen: Patienten mit Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (≥50 %, ≥75 %, 100 %), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage, Migräne und Kopfschmerzen mit hoher Schmerzintensität, Veränderung gegenüber |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studien- design <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob- achtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|--|--|---|---|--|--|
| | | | Placebo (n = 287) | Extensions- phase: 48 Wochen | Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) 1. Juni 2020 („First patient first visit“) - 7. Oktober 2021 („data cut-off“) | dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage mit Verwendung akuter Medikation, Patient Global Impression of Change (PGIC), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage bei Patienten mit Medication Overuse Headache (MOH), Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert im „Most Bothersome Symptom“ (MBS), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf den „Headache Impact Test“ (HIT-6)- Wert und Responder (≥ 5 Punkte), Veränderung gegenüber dem Baselinewert im „Migraine-Specific Quality of Life (MSQ v. 2.1), Subskalen (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion, Emotionale Funktion), Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die VAS des EQ-5D-5L, Sicherheit/Verträglichkeit |
| Fremanezumab-Studien (Angaben aus Modul 4 des Herstellers [99]) | | | | | | |
| FOCUS | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene Patienten mit EM oder CM Therapie- versagen auf 2-4 Migräne- prophylaktika in | 12-wöchige doppelblinde Phase: CM-Patienten 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von | Run-in-Phase: 28 Tage Behandlungs- phase randomisiert kontrolliert: | 98 Zentren in 14 Ländern Belgien, Dänemark, Deutschland, | <u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung gegenüber dem Baseline Wert in Bezug auf die Anzahl an Migränetagen pro Monat (in den 12 Wochen nach erster Anwendung); <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studien- design <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob- achtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|--|---|--|---|--|---|
| | | den vergangenen 10 Jahren | 675 mg s.c Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 172 oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo- Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen (insgesamt 3 Dosen), n = 167 oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 167 EM-Patienten 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. | 12 Wochen Open-label- Phase: 12 Wochen Follow-up- Phase: 6 Monate | Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika Studienzeitraum: 4. Quartal 2017 bis 4. Quartal 2019 | Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Mittlere Veränderung der MHD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab- Anwendung, Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studien- design <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob- achtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|--|---|--|---|---|--|
| | | | Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 111 oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo- Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen (insgesamt 3 Dosen), n = 109 oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen), n = 112 Fremanezumab, n = 559 BSC (Placebo), n = 279 | | | Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot- Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung, Sicherheit/Verträglichkeit |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer / Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|--|---|---|---|---|--|
| | <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.> | <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | | <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeob- achtung> | | |
| | | | Davon AMNOG Population b: Fremanezumab, n = 388 BSC (Placebo), n = 195 | | | |
| <p>^aDie Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind jeweils für die Zeiträume bzw. Zeitpunkte Woche 1 – 12/Woche 12 und Woche 13 – 24 bzw. Woche 24 geplant. Die Sicherheit/Verträglichkeit wird über den gesamten kontrollierten Studienverlauf (Woche 1 – 24) erhoben. Eine differenzierte Darstellung erfolgt an dieser Stelle ausschließlich für die Änderung in Anzahl der monatlichen Migränetage gegenüber Baseline, da der primäre Endpunkt die Veränderung im ersten 12-Wochen-Intervall ist, die Veränderung im zweiten 12-Wochen-Intervall ist als sekundärer Endpunkt erhoben.</p> | | | | | | |

Tabelle 4-182: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Eptinezumab) für einen indirekten Vergleich

| Studie | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | Placebo (Best supportive Care) | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i> |
|---------|--|--|--|---|
| DELIVER | 100 mg Eptinezumab in 100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen | 300 mg Eptinezumab in 100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen | 100 ml Kochsalzlösung als intravenöse Infusion 1x alle 12 Wochen | Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der Migräne sowie vom Arzt empfohlene Akutmedikation waren erlaubt (Abschnitt 4.3.1.2.1.3). Vor Einschluss in die Studie wurden die Krankheits- charakteristika in einer 28- 30tägigen Baseline-Periode erhoben. |

Tabelle 4-183: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fremanezumab) für einen indirekten Vergleich (Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers [99])

| Studie | Fremanezumab monatlich | Fremanezumab vierteljährlich | Placebo (Best supportive Care) | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i> |
|--------|--|--|--|---|
| FOCUS | CM-Patienten: Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen EM-Patienten: Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen | CM und EM- Patienten: 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen | Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) | Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der Migräne sowie vom Arzt empfohlene Akutmedikation waren erlaubt. Die Studie besteht aus einer 28-tägigen Run-in-Phase (Baseline-Erhebung) und einer 3-monatigen randomisierten kontrollierten Studienphase. |

Bei den beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien DELIVER und FOCUS handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien, in denen Eptinezumab bzw. Fremanezumab jeweils mit BSC (Placebo) verglichen wird. In beiden Studien waren sowohl

nichtmedikamentöse Therapien als auch eine Behandlung akuter Migräneattacken erlaubt, so dass beide Studien eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellen.

Die Studie DELIVER umfasst eine 24-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase und eine 48-wöchige offene Extensionsphase. In der Studie FOCUS umfasste die doppelblinde, placebokontrollierte Phase einen Zeitraum von 12 Wochen, an die sich eine 12-wöchige offene Phase anschloss. Für die Nutzenbewertung werden nur die kontrollierten Studienphasen herangezogen. Für den indirekten Vergleich wird der vergleichbare Beobachtungszeitraum (Woche 1 – 12 nach Behandlungsbeginn) herangezogen⁴¹.

In der Studie DELIVER wird Eptinezumab in zwei Dosierungen (100 mg und 300 mg) untersucht. Beide Dosierungen sind gemäß Fachinformation zur Behandlung zugelassen und werden alle 12 Wochen über eine intravenöse Infusion verabreicht. Dabei entsprechen die 100 mg der empfohlenen Dosierung, nach 12 Wochen Therapie kann ggf. auf die höhere Dosierung umgestellt werden. Schwerpunkt der frühen Nutzenbewertung ist die empfohlene Startdosis von 100 mg, die Dosis von 300 mg wird zusätzlich berücksichtigt (s. auch Abschnitt 4.3.1). In der Studie FOCUS wurde Fremanezumab nach drei verschiedenen Applikationsschemata eingesetzt:

- Vierteljährlich 675 mg (einmalige Gabe) → EM- und CM-Patienten
- Monatlich 225 mg (beginnend mit 225 mg) → EM-Patienten
- 675 mg Startdosis und 225 mg in Monat 2 und 3 → CM-Patienten

Für die frühe Nutzenbewertung wurden die verschiedenen Applikationsschemata von IQWiG und G-BA als gleichwertig angesehen [6, 81]. Dementsprechend sind Daten für die AMNOG Population aus FOCUS im IQWiG Addendum zur Nutzenbewertung [81] und im G-BA-Beschluss [7] für die gepoolte Population (monatlich+vierteljährlich) dargestellt. Ebenso wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs zur Nutzenbewertung von Eptinezumab verfahren.

⁴¹ Ausnahme: für die unerwünschten Ereignisse wird jeweils der gesamte Studienzeitraum (Woche 1 – 24 in DELIVER und Woche 1 – 12 in FOCUS) herangezogen.

Tabelle 4-184: Vergleich der Baseline-Charakteristika (DELIVER und FOCUS), AMNOG Population b

| | DELIVER | | | FOCUS | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------|--|------------------|
| | Eptinezumab | | | Fremanezumab | |
| AMNOG Population b | | | | | |
| Behandlungsgruppe | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) | Fremanezumab (monatlich + vierteljährlich) | BSC (Placebo) |
| N | 284 | 285 | 287 | 388 | 195 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 44,4 (10,8) | 43,2 (10,2) | 43,8 (10,9) | 45 (11) | 46 (11) |
| Geschlecht [w / m], % | 92,6/7,4 | 88,8/11,2 | 88,5/11,5 | 85/15 | 87/13 |
| Abstammung [weiß/andere], % | | | | | |
| weiß | 276 (97,2) | 275 (96,5) | 279 (97,2) | 361 (93) | 182 (93) |
| schwarz | k. A. | k. A. | k. A. | 2 (1) | 2 (1) |
| asiatisch | k. A. | k. A. | k. A. | 3 (1) | 1 (1) |
| andere | - | - | 2 (0,7) | 3 (1) | 0 |
| nicht berichtet | 8 (2,8) | 10 (3,5) | 6 (2,1) | 19 (5) | 10 (5) |
| Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD) | 18,4 (11,74) | 16,7 (10,8) | 17,8 (11,57) | 23,4 (13,1) | 22,9 (13,1) |
| Migränetyp, n (%) | | | | | |
| EM | 169 (59,5) | 181 (63,5) | 167 (58,2) | 149 (38) | 76 (39) |
| CM | 115 (40,5) | 104 (36,5) | 120 (41,8) | 239 (62) | 119 (61) |
| Anzahl der Migränetage [Tage/Monat]; MW (SD) | 13,8 (5,65) | 13,7 (5,47) | 13,9 (5,8) | 14,3 (5,4) | 14,2 (5,9) |
| Anzahl der Kopfschmerztage [Tage/Monat], MW (SD) | 14,5 (5,87) | 14,5 (5,68) | 14,4 (5,48) | 14,2 (5,8) | 14,2 (6,1) |
| Anzahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen [Tage/Monat], MW (SD) | - | - | - | 12,3 (6,0) | 12,1 (6,5) |
| Anzahl der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation pro Monat [Tage/ Monat], MW (SD) | 11,1 (5,51) | 11,1 (5,3) | 11,2 (6,02) | 9 (6,4) | 9,2 (6,7) |
| MMD mit Gebrauch von Akutmedikation [Tage/Monat], MW (SD) | 12,7 (5,53) | 12,4 (5,43) | 12,5 (5,68) | - | - |

| DELIVER | | | FOCUS | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------|--|------------------|
| Eptinezumab | | | Fremanezumab | | |
| AMNOG Population b | | | | | |
| Behandlungsgruppe | Eptinezumab 100 mg | Eptinezumab 300 mg | BSC (Placebo) | Fremanezumab (monatlich + vierteljährlich) | BSC (Placebo) |
| N | 284 | 285 | 287 | 388 | 195 |
| Anzahl Vortherapien (Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin), n (%) | | | | | |
| 2 | 207 (72,9) | 217 (76,1) | 204 (71,1) | 296 (76,3) | 143 (73,3) |
| 3 | 67 (23,6) | 62 (21,8) | 69 (24,0) | 83 (21,4) | 49 (25,1) |
| 4 | 10 (3,5) | 6 (2,1) | 14 (4,9) | 9 (2,3) | 3 (1,5) |
| Die Baseline-Charakteristika sind dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG entnommen [81]. CM: Chronische Migräne; EM: Episodische Migräne; MMD: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetage); MD: Mittelwertdifferenz; SD: standard deviation (Standardabweichung) | | | | | |

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Durchführung der Studien DELIVER und FOCUS erfolgte überwiegend in europäischen Studienzentren. Der Versorgungsstandard von Migränepatienten in den beteiligten Studienzentren wird als ähnlich hoch erachtet. Für die frühe Nutzenbewertung werden aus den Studien die Teilpopulationen herangezogen, die auf ≥ 2 Vortherapien der Wirkstoffe Propranolol/Metoprolol, Amitriptylin, Topiramat und Flunarizin versagt hatten oder für diese nicht geeignet waren, d. h. auf Therapien, welche vom G-BA als in Deutschland „konventionelle“ Migräneprophylaktika bezeichnet wurden [1].

Der überwiegende Teil von Migränepatienten ist weiblich (s. Modul 3.2) und erkrankt in einem mittleren Lebensalter. Dies spiegelt sich auch in den eingeschlossenen Patientenpopulation wider. Der Einschluss von überwiegend weißen, weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von Mitte 40 lässt auf eine gute Übertragbarkeit auf die demographische Struktur der deutschen Bevölkerung schließen.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-185: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------|---|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | ja | ja | ja | ja | ja | ja | Niedrig |
| FOCUS | ja | ja | ja | ja | ja | ja | Niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien DELIVER und FOCUS sind randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt vorgenommen und die Geheimhaltung sichergestellt. Es handelt sich um doppelblinde Studien, in denen Patient und Behandler verblindet waren, die Interventionen sind für die Patienten und Behandler nicht zu identifizieren. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig für alle Endpunkte. Details zur Studienmethodik sind in Anhang 4-E aufgeführt, es ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotential beeinflussenden Aspekte. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die beiden Studien DELIVER und FOCUS als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.2.3 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Fremanezumab wurde als Komparator für den indirekten Vergleich gewählt, weil aus der Studie FOCUS Daten vorliegen, die mit den Daten der DELIVER-Studie gut vergleichbar sind (Abschnitt 4.3.2.1.0). Die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme war somit bereits Teil eines vorgeschalteten Arbeitsschrittes und erfolgt an dieser Stelle nur noch in verkürzter Form.

Studiendesign

Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien DELIVER und FOCUS sind randomisierte, kontrollierte Studien, mit einer 12- bzw. 24wöchigen randomisierten, kontrollierten Studienphase. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingestuft. In beiden Studien ist der primäre Endpunkt die Änderung der Anzahl der monatlichen Migränetage über die Wochen 1-12 gegenüber Baseline. Für die Wirksamkeitsendpunkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für beide Studien Ergebnisse über einen vergleichbaren Zeitraum von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn vor.

Dieser Zeitraum wird – mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse⁴² – für den indirekten Vergleich herangezogen.

Patientencharakteristika

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den eingeschlossenen Studien überwiegend ausbalanciert. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulation wurde bereits im Rahmen der Studienprüfung für die Komparatorauswahl in Abschnitt 4.3.2.1.0 im Detail diskutiert. Die spezifischen Patientencharakteristika ausschließlich unter Berücksichtigung von DELIVER und FOCUS sind in Tabelle 4-184 erneut angegeben. Alter, Abstammung und Geschlechterverhältnis sind in den Studien sehr ähnlich. Die Patienten sind im Mittel zwischen 43,2 und 46 Jahre alt, über 90 % der Patienten sind weiß und überwiegend weiblich (85 – 92,6 %). Beide Studien schließen Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ein (EM und CM), wobei der Anteil an CM-Patienten in der FOCUS-Studie mit ca. 60 % etwas höher ist als in der DELIVER-Studie, wo der entsprechende Anteil bei ca. 40 % liegt. Die Patienten der FOCUS-Studie waren im Mittel 22,9 – 23,4 Jahren etwas länger erkrankt als die Patienten in DELIVER 16,7 – 18,4 Jahre. Die Unterschiede werden als ausreichend vergleichbar für einen indirekten Vergleich eingestuft, da sie sich nicht in Unterschieden in Bezug auf monatliche Migräne-/Kopfschmerz Tage, Tage mit Verwendung von Akutmedikation und Art und Anzahl der Vortherapien niederschlagen. In Bezug auf diese wesentlichen Krankheitscharakteristika sind die relevanten Patientenpopulationen der beiden Studien vergleichbar.

In beiden Studien waren etwas über 70 % (71,1 % – 76,3 %) der Patienten der bewertungsrelevanten Population mit 2 der Vortherapien Metoprolol/Propranolol (Betablocker), Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin vorbehandelt. 21,4 – 25,1 % der Patienten hatten auf 3 Therapien der genannten Auswahl versagt und 1,5 – 4,9 % auf vier. Wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Studien und Behandlungsarmen ergeben sich daraus nicht.

Umsetzung von BSC (Vergleichbarkeit des Brückenkomparators)

Sowohl in DELIVER als auch in FOCUS war den Patienten die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung der Migräneattacken erlaubt, die Art der Medikation wurde im elektronischen Patiententagebuch vermerkt. Auch die Anwendung von nicht-medikamentösen Verfahren ist während der Studien – mit Ausnahmen – erlaubt. BSC ist in beiden Studien adäquat und vergleichbar umgesetzt.

⁴² Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studien über den gesamten Studienzeitraum von 1 – 24 (DELIVER) bzw. 1 – 12 Wochen (FOCUS) erhoben. Diese unterschiedliche Beobachtungsdauer schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein. Da es sich potenziell um eine Verzerrung zuungunsten von Eptinezumab handelt, werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche dennoch im Dossier angegeben und für die Nutzenbewertung diskutiert.

Die Patienten haben zur Baseline mit 13,7 – 13,9 in DELIVER und 14,2 – 14,3 in FOCUS eine vergleichbare Anzahl der mittleren monatlichen Migränetage. Die mittleren monatlichen Kopfschmerzstage sind mit 14,4 – 14,5 vs. 14,2 ebenfalls vergleichbar. In den ersten zwölf Wochen nach Behandlungsbeginn reduziert sich dieser Wert in der BSC (Placebo)-Gruppe um im Mittel -2,0 Tage in DELIVER und im Mittel -1,28 Tage in der Studie FOCUS. Eine Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ erfuhren im gleichen Zeitraum 13,2 % der AMNOG Population b der DELIVER-Studie und 10 % der entsprechenden Patienten in der FOCUS-Studie. Das Ansprechen der BSC (Placebo)-Patienten ist somit in der DELIVER-Studie etwas höher als in der FOCUS-Studie, die Größenordnung der Unterschiede wird jedoch als vergleichbar eingeschätzt.

Endpunkte

Ein wesentliches Kriterium für die Auswahl von Fremanezumab als Komparator für Fragestellung b1 war die Vergleichbarkeit der erhobenen Endpunkte in den Studien DELIVER und FOCUS (Abschnitt 4.3.2.1.0.3.4).

Der primäre Endpunkt der beiden Studien DELIVER und FOCUS war die Änderung der monatlichen Migränetage über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen⁴³. Darüber hinaus wurden über den gleichen Beobachtungszeitraum auch Responder mit einer Abnahme der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% in beiden Studien als Endpunkte erhoben. Als ergänzender Endpunkt liegt für beide Studien eine Auswertung der Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage vor. Der Gesundheitszustand wurde sowohl in DELIVER als auch in FOCUS mittels der VAS des EQ-5D erhoben. Für die Bewertung von Eptinezumab vs. BSC (Placebo) liegen im Bereich Mortalität zusätzlich patientenrelevante Ergebnisse für die Endpunkte MBS (Most Bothersome Symptom) und PGIC (Patient Global Impression of Change) vor, die im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt werden können, weil entsprechende Daten zu Fremanezumab fehlen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS jeweils mit zwei Messinstrumenten erhoben, HIT-6 und MSQ. Die Endpunkte sind vergleichbar operationalisiert, in beiden Studien wurde der MSQ in der Version 2.1 verwendet. Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für die bewertungsrelevante AMNOG Population b aus dem G-BA-Beschluss Mittelwertdifferenzen und Hedges' g vor, jedoch keine Responderanalysen mit einer akzeptierten Responseschwelle. Für die Studie DELIVER sind zusätzlich Responderanalysen mit 5 bzw. 6,3 Punkten für den HIT-6 und 15 Punkten als Responseschwellen für die MSQ-Subskalen verfügbar.

Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studien über den gesamten randomisierten Studienzeitraum von 1 – 24 (DELIVER) bzw. 1 – 12 Wochen (FOCUS) erhoben.

⁴³ Daten für AMNOG-Population b wurden für die Fremanezumab-Studie FOCUS für diesen Endpunkt jedoch nicht veröffentlicht. G-BA und IQWiG ziehen für die Nutzenbewertung die Responderanalysen heran.

Fazit: Die beiden Studien DELIVER und FOCUS sowie die daraus bewertete AMNOG Population b und die vorliegenden Endpunkte werden als ausreichend ähnlich für die Durchführung von indirekten Vergleichen eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-186: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab (über den Brückenkomparator BSC (Placebo))

| Studie | Mortalität | Morbidität | | | HRQoL | | Sicherheit/ Verträglichkeit ^c | |
|---------|------------|------------------|------------------------------------|-----------------------|--|---|---|--|
| | | Gesamtmortalität | Migränetage/ Monat ^a | Kopfschmerztage/Monat | Gesundheitszustand EQ-5D-VAS ^b | Beeinträchtigung durch Kopfschmerz HIT-6 ^b | MSQ v2.1 ^b | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| DELIVER | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| FOCUS | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

HIT-6: Headache Impact Test 6; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire; RCT: *Randomised Controlled Trial* (randomisierte kontrollierte Studie)

a: In den indirekten Vergleich werden die Responderanalysen eingeschlossen. Für die Veränderung gegenüber dem Baselinewert sind für die Studie FOCUS keine Ergebnisse der AMNOG Population b veröffentlicht.

b: Die indirekten Vergleiche beruhen auf die Veränderungen gegenüber dem Baselinewert. Responderanalysen für AMNOG Population liegen für die Studie FOCUS nicht vor.

c: Spezifische unerwünschte Ereignisse wurden vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Fremanezumab nicht herangezogen, weil eine entsprechende Auswahl unerwünschter Ereignis auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich war [6]. Die Bewertbarkeit des Sicherheitsprofils wurde dadurch nicht in Frage gestellt. Spezifische unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen des indirekten Vergleiches daher ebenfalls nicht berücksichtigt.

Die Endpunkte, die in Tabelle 4-186 dargestellt sind, umfassen vollumfänglich die Endpunkte, die vom IQWiG und G-BA für die Nutzenbewertung von Fremanezumab in der AMNOG Population b herangezogen wurden und auf denen somit der beträchtliche Zusatznutzen von Fremanezumab beruht.

In der Studie DELIVER wurden weitere patienten- und bewertungsrelevante Endpunkte erhoben, die Ergebnisse dieser Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, fließen jedoch nicht in den indirekten Vergleich ein, weil keine entsprechenden Daten der FOCUS-Studie vorliegen. Teilweise sind diese Endpunkte, wie z. B. Tage mit Einnahme migränespezifischer Akutmedikation oder Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage um $\geq 50\%$, in der Studie FOCUS erhoben und im Dossier des Herstellers dargestellt, wurden jedoch nicht für die AMNOG Population b ausgewertet/veröffentlicht.

Die Studie DELIVER umfasst eine 24-wöchige randomisierte kontrollierte Studienphase, der primäre Endpunkt ist definiert als Reduktion der monatlichen Migränetage im ersten 12-Wochenintervall der Studien. Die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind jeweils für das Beobachtungsintervall Woche 1 – 12 Woche 13 – 14 bzw. für Woche 12 und Woche 24 definiert. Unerwünschte Ereignisse sind für den gesamten randomisierten, kontrollierten Studienzeitraum erhoben. Der Vergleich der Studienergebnisse von DELIVER und FOCUS wird für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte auf Basis des vergleichbaren Studienzeitraums von Start der Behandlung bis Woche 12 durchgeführt. Der Erhebungszeitraum der unerwünschten Ereignisse unterscheidet sich zwischen DELIVER (Eptinezumab) und FOCUS (Fremanezumab), dieser Umstand führt zu keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse (s. Abschnitt 4.3.2.1.3.1.7).

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

4.3.2.1.3.1.1 Gesamtmortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-187: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Eptinezumab | Fremanezumab | BSC (Placebo) |
|----------------|---------|-------------|--------------|---------------|
| 1 | DELIVER | • | | • |
| 1 | FOCUS | | • | • |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

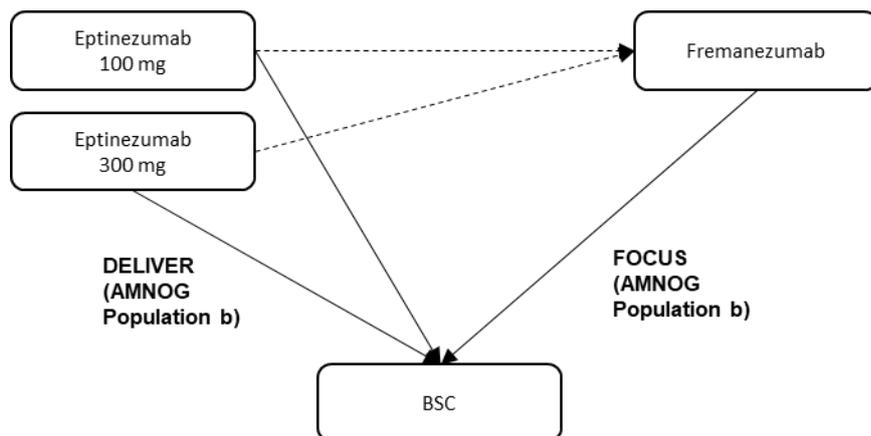


Abbildung 4-17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-188: Operationalisierung von Gesamtmortalität

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| DELIVER | s. Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 |
| FOCUS | Mortalität wird im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst als Dokumentation der Todesfälle, die während des Studienzeitraums aufgetreten sind. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| FOCUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER und FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| Studie | Mortalität | | | | | | |
|--|-----------------------|-----|---------------------|--------------------------------|----------------|----------------|--------|
| | Studienarm | N | Todesfälle n (%) | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | |
| | | | | OR [95%-KI] | RR [95%-KI] | RD [95%-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 0 | - | - | - | - |
| | Eptinezumab 300 mg | 285 | 0 | - | - | - | - |
| | BSC (Placebo) | 287 | 0 | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | 388 | 0 | - | - | - | - |
| | BSC (Placebo) | 195 | 0 | - | - | - | - |
| BSC: Best Supportive Care; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko | | | | | | | |

In der Studien DELIVER und FOCUS sind keine Todesfälle aufgetreten.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Weder in der Eptinezumab-Studie DELIVER noch in der Fremanezumab-Studie FOCUS sind Todesfälle aufgetreten. Es wurden keine Effektschätzer berechnet und kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.1.2 Migränetage/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-191: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Eptinezumab | Fremanezumab | BSC (Placebo) |
|----------------|---------|-------------|--------------|---------------|
| 1 | DELIVER | • | | • |
| 1 | FOCUS | | • | • |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

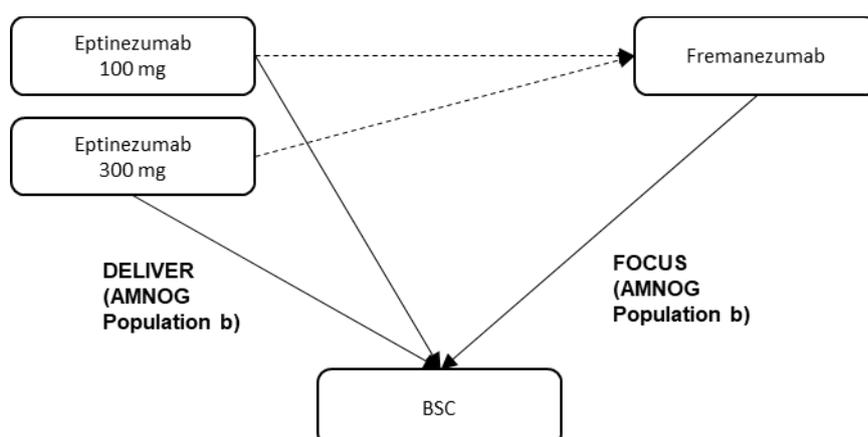


Abbildung 4-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-192: Operationalisierung von Migränetage/Monat

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| DELIVER | s. Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 |
| FOCUS | <p>Monatliche Migränetage (MMD) wurden über ein elektronisches Patiententagebuch erfasst.</p> <p>Angaben zur Operationalisierung sind Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [99].</p> <p>Ein Tag zählte als Migränetag, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura auf • an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen auf, die die ICHD-3-Kriterien für Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) auf • an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <p><u>MMD-Veränderung gegenüber Baseline</u></p> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)] Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.</p> <p>Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. <p>Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. <p><u>Responder Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MMD</u></p> <p>Für die Erfassung des Endpunktes „Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der durchschnittlichen MMD“ wurden die Patienten als Responder gewertet, die eine ≥ 50%ige Reduktion der MMD zeigten.</p> <p>Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)]</p> <p>Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i> (Behandlungsende); ICHD: <i>International Classification of Headache Disorders</i>; MMD: <i>Monthly Migraine Days</i> (Monatliche Migränetage)</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-193: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Migränetage/Monat in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| FOCUS | niedrig | ja | ja | ja | niedrig | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER und FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Für die DELIVER-Studie ergeben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen, für > 90 % der Patienten liegen für mindestens 21 Tage pro 4-Wochenzeitraum Daten vor (Abschnitt 4.3.1.2.1.6). Für die Studie FOCUS sind lediglich Angaben verfügbar, dass nahezu alle Patienten an mindestens 10 Tagen Einträge aufweisen (95 – 98 % in Monat 3) [80]. Damit ist das Verzerrungspotenzial unklar, es ergibt sich jedoch ein Hinweis auf eine ausreichende Vollständigkeit, so dass insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Migränetage/Monat für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-194: Operationalisierungen der Migränetage/Monat, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird

| Reduktion der monatlichen Migränetage (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | Reduktion der MMD um $\geq 50\%$ | Reduktion der MMD um $\geq 75\%$ | Reduktion der MMD um 100% |
|---|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| _a | ● | ● | _b |
| <p>^aDie Veränderung gegenüber dem Baselinewert der monatlichen Migränetage war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien DELIVER und FOCUS. Die Ergebnisse sind entsprechend im vorliegenden Dossier (DELIVER, Abschnitt 4.3.1) sowie in Modul 4 des Herstellerdossiers zu Fremanezumab dargestellt [99]. Die finale Nutzenbewertung durch IQWiG/G-BA wurde auf Basis der AMNOG Population b vorgenommen (gepoolte Daten der vierteljährlichen und monatlichen Dosierung), für die die Ergebnisse erst im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurden. Da IQWiG/G-BA diese Operationalisierung des Endpunktes Migränetage/Monat nicht in die Bewertung eingeschlossen haben, wurden die entsprechenden Daten für die AMNOG Population b für Fremanezumab (FOCUS) nicht veröffentlicht.</p> <p>^bDie Reduktion der monatlichen Migränetage um 100% wurde in den Studien DELIVER und FOCUS unterschiedlich berechnet. Ein Vergleich wird daher nicht durchgeführt. Da für den Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Eptinezumab vs. BSC (Placebo) beobachtet wurde, nicht jedoch für Fremanezumab vs. BSC (Placebo) wird davon ausgegangen, dass das Ergebnis des indirekten Vergleichs dadurch nicht zugunsten von Eptinezumab verzerrt wird.</p> | | | |

Die folgenden Tabellen Tabelle 4-195 und Tabelle 4-196 beinhalten die Ergebnisse der Studien DELIVER und FOCUS zu Migränetage/Monate, die in die indirekten Vergleiche (Tabelle 4-197 und Tabelle 4-198) eingeflossen sind.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ | | | | | | | |
|---------------------------|---|-------|-----|-----------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------|
| | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | Intervention vs. BSC | | | |
| OR [95 %-KI] | | | | | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 284 | 123 (43,3) | 5,07 [3,37; 7,77] | 3,27 [2,36; 4,53] | 30,1 [23,1; 37,0] | < 0,0001 |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 285 | 141 (49,5) | 6,48 [4,32; 9,92] | 3,74 [2,71; 5,14] | 36,2 [29,2; 43,2] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 287 | 38 (13,2) | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | 1-12 | 388 | 144 (37) | - | 3,82 [2,44; 5,97] | - | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 195 | 19 (10) | - | - | - | - |

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ | | | | | | |
|--|---|---|-----------------|----------------------|--------------|--------------|--------|
| | | | | Intervention vs. BSC | | | |
| Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| <p>DELIVER:</p> <p>Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs).</p> <p>Für Patienten mit einer Reduktion der Migränetage von mindestens 50 % bzw. mindestens 75 % wird erfasst, wie viele Patienten in dem betrachteten Zeitraum (Woche 1 – 12) eine entsprechende Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage erfahren haben.</p> <p>Beispiel:</p> $50\% \text{ Responder Status (Weeks 1 - 12)} = \begin{cases} 1, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{\text{Baseline}} \leq -0.5 \\ 0, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{\text{Baseline}} > -0.5, \end{cases}$ <p>OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren.</p> <p>Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.</p> <p>FOCUS [99]:</p> <p>Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die RD berechnet. Die Ergebnissen sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Angaben zu OR und RD liegen nicht vor, da der indirekte Vergleich auf Basis der relativen Risiken durchgeführt wird, wurden keine Nachberechnungen weiterer Effektschätzer vorgenommen.</p> <p>ave: <i>averaged</i> (gemittelt); BSC: <i>Best Supportive Care</i>; M: Monat; MHD: <i>monthly headache day</i> (monatliche Kopfschmerztag); MMD: <i>monthly migraine day</i> (monatliche Migränetage); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> | | | | | | | |

Die Behandlung mit den CGRP-Antagonisten Eptinezumab und Fremanezumab führt zu einer deutlichen und signifikanten Reduktion des Anteils an Patienten, deren monatliche Migränetage um mindestens 50 % reduziert werden können. In den aktiven Behandlungsarmen wird der höchste absolute Anteil an Respondern für 300 mg Eptinezumab beobachtet (49,5 %), gefolgt von 100 mg Eptinezumab (43,3 %) und schließlich Fremanezumab (37 %). Die berechneten zugehörigen relativen Risiken sind mit 3,74, 3,27 und 3,82 von einer ähnlichen Größenordnung.

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$ | | | | | | | | |
|---|---|------|-----------------|--------------|-------------------|--------------------|-------------------|----------|--|
| | Intervention vs. BSC | | | | | | | | |
| Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 1-12 | 284 | 47 (16,5) | 9,42 [4,26; 25,0] | 7,90 [3,44; 18,1] | 14,5 [9,83; 19,1] | < 0,0001 | |
| | Eptinezumab 300 mg | 1-12 | 285 | 54 (18,9) | 11,1 [5,07; 29,4] | 9,08 [3,98; 20,7] | 16,9 [12,0; 21,7] | < 0,0001 | |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 287 | 6 (2,1) | - | - | - | | |
| FOCUS | Fremanezumab | 1-12 | 388 | 46 (12) | n. b. | 4,64 [1,87; 11,48] | n. b. | < 0,001 | |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 195 | 5 (3) | - | - | - | - | |
| <p>DELIVER: Die 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs). OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet.</p> <p>FOCUS [99]: Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die RD berechnet. Die Ergebnisse sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Angaben zu OR und RD liegen nicht vor. Da der indirekte Vergleich auf Basis der relativen Risiken durchgeführt wird, wurden keine Nachberechnungen weiterer Effektschätzer vorgenommen. Der p-Wert wurde durch das IQWiG berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al, 1994).</p> <p>MMD: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetage); MHD: <i>monthly headache days</i> (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz</p> | | | | | | | | | |

Auch in Bezug auf die Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ wird in den aktiven Behandlungsarmen der höchste absolute Anteil an Respondern für 300 mg Eptinezumab beobachtet (18,9 %), gefolgt von 100 mg Eptinezumab (16,5 %) und schließlich Fremanezumab (12 %). Die berechneten zugehörigen relativen Risiken sind für Eptinezumab mit 9,08 für die 300 mg-Dosierung und 7,90 für die 100 mg-Dosierung etwas höher als für Fremanezumab (RR = 4,64).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-197: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Migränetage/Monat (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 100 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Indirekter Vergleich | |
| Endpunkt | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | p-Wert^a |
| Monatliche Migränetage Reduktion um ≥ 50 % | 3,27 [2,36; 4,53] | 3,82 [2,44; 5,97] | 0,86 [0,49; 1,49] | 0,5820 |
| Monatliche Migränetage Reduktion um ≥ 75 % | 7,90 [3,44; 18,1] | 4,64 [1,87; 11,48] | 1,70 [0,5; 5,82] | 0,3964 |
| ^a p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate. BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko | | | | |

Die empfohlene Dosis von Eptinezumab beträgt 100 mg alle 12 Wochen. Der indirekte Vergleich der Ergebnisse dieser Dosierung mit den Ergebnissen zu Fremanezumab ergibt keine signifikanten Unterschiede der beiden Behandlungen in Bezug auf die Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 bzw. ≥ 75 %.

Tabelle 4-198: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Migränetage/Monat (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 300 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Indirekter Vergleich | |
| Endpunkt | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | p-Wert^a |
| Monatliche Migränetage Reduktion um ≥ 50 % | 3,74 [2,71; 5,14] | 3,82 [2,44; 5,97] | 0,98 [0,56; 1,7] | 0,9399 |
| Monatliche Migränetage Reduktion um ≥ 75 % | 9,08 [3,98; 20,7] | 4,64 [1,87; 11,48] | 1,96 [0,57; 6,67] | 0,2831 |
| ^a p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate. BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko | | | | |

Der indirekte Vergleich der Ergebnisse der 300 mg-Dosierung mit den Ergebnissen zu Fremanezumab ergibt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der beiden Behandlungen in Bezug auf die Reduktion der monatlichen Migränetage um ≥ 50 bzw. ≥ 75 %.

Pro Vergleichsarm des indirekten Vergleichs wurde nur eine Studie eingeschlossen. Dementsprechend wurden keine paarweisen Meta-Analysen durchgeführt. Direkt vergleichende Evidenz zu Eptinezumab vs. Fremanezumab liegt nicht vor, so dass keine Konsistenzprüfung durchgeführt werden kann.

Die Studienpopulationen bilden in beiden Studien (DELIVER und FOCUS) eine Population ab, die auf die in Deutschland zugelassenen konventionellen Migränetherapien nicht angesprochen haben. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als ausreichend eingestuft.

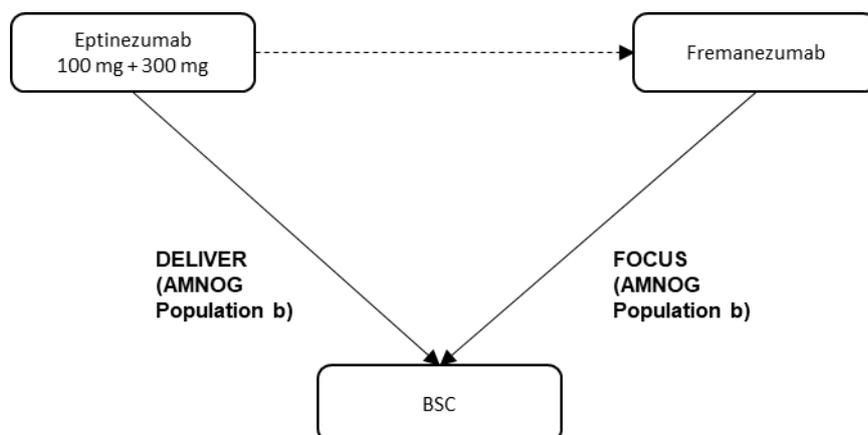
Sensitivitätsanalyse (gepoolte Eptinezumab-Daten vs. Fremanezumab)

Abbildung 4-19: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab)

Im indirekten Vergleich (Hauptanalyse) wurden die beiden verfügbaren Dosierung von Eptinezumab (100 mg und 300 mg) getrennt mit den vorliegenden Fremanezumab-Daten verglichen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis beträgt 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die ebenfalls alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden [5]. Somit beginnt die Behandlung mit 100 mg Eptinezumab, wobei nach 12 Wochen eine Dosiserhöhung auf 300 mg erfolgen kann. Fremanezumab steht nur in einer Dosisstärke zur Verfügung, wobei zwischen zwei Applikationsschemata gewählt werden kann, eine Möglichkeit zur Dosiserhöhung besteht nicht. Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich zu dem Vergleich der einzelnen Dosierungen ein Vergleich basierend auf gepoolten Studiendaten (Eptinezumab 100 mg + 300 mg) durchgeführt.

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Eptinezumab-Daten), AMNOG Population b

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ | | | | | | | |
|---------------------------|---|-------|-----|-----------------|----------------------|-------------------|------------------|----------|
| | Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | Intervention vs. BSC | | | |
| OR [95 %-KI] | | | | | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | 1-12 | 569 | 264 (46,4) | 5,74 [3,96; 8,50] | 3,50 [2,57; 4,78] | 33,2 [27,5;38,8] | < 0,0001 |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 287 | 38 (13,2) | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | 1-12 | 388 | 144 (37) | - | 3,82 [2,44; 5,97] | - | < 0,0001 |

| Studie | Migränetag/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$ | | | | | | | |
|--|--|-----|-----------------|--------------|----------------------|--------------|--------|--|
| | | | | | Intervention vs. BSC | | | |
| Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | |
| BSC (Placebo) | 1-12 | 195 | 19 (10) | - | - | - | - | |
| DELIVER: | | | | | | | | |
| Die 50%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs). | | | | | | | | |
| Für Patienten mit einer Reduktion der Migränetag von mindestens 50 % bzw. mindestens 75 % wird erfasst, wie viele Patienten in dem betrachteten Zeitraum (Woche 1 – 12) eine entsprechende Reduktion der mittleren monatlichen Migränetag erfahren haben. | | | | | | | | |
| Beispiel: | | | | | | | | |
| $50\% \text{ Responder Status (Weeks 1 - 12)} = \begin{cases} 1, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{\text{Baseline}} \leq -0.5 \\ 0, & \text{if } \frac{\text{ave}(\Delta_{M1}, \Delta_{M2}, \Delta_{M3})}{\text{Baseline}} > -0.5, \end{cases}$ | | | | | | | | |
| OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren. | | | | | | | | |
| Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet. | | | | | | | | |
| FOCUS [99]: | | | | | | | | |
| Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die RD berechnet. Die Ergebnisse sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Angaben zu OR und RD liegen nicht vor, da der indirekte Vergleich auf Basis der relativen Risiken durchgeführt wird, wurden keine Nachberechnungen weiterer Effektschätzer vorgenommen. | | | | | | | | |
| BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; MHD: <i>monthly headache day</i> (monatliche Kopfschmerztage); MMD: <i>monthly migraine day</i> (monatliche Migränetag); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko | | | | | | | | |

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Migränetag/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$ aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Eptinezumab-Daten), AMNOG Population b

| Studie | Migränetag/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$ | | | | | | | | |
|---------------------------|--|------|-----------------|--------------|----------------------|--------------------|-------------------|----------|--|
| | | | | | Intervention vs. BSC | | | | |
| Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert | | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | 1-12 | 569 | 101 (17,8) | 10,3 [4,83; 26,6] | 8,49 [3,78; 19,1] | 15,7 [12,1; 19,2] | < 0,0001 | |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 287 | 6 (2,1) | - | - | - | | |
| FOCUS | Fremanezumab | 1-12 | 388 | 46 (12) | n. b. | 4,64 [1,87; 11,48] | n. b. | < 0,001 | |
| | BSC (Placebo) | 1-12 | 195 | 5 (3) | - | - | - | | |

| Studie | Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 75\%$ | | | | | | |
|---|---|---|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| | Intervention vs. BSC | | | | | | |
| Behandlungs-arm | Woche | N | Responder n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| DELIVER: | | | | | | | |
| Die 75%-Responsevariable über die drei 4-Wochenintervalle ist jeweils als mittlere prozentuale Änderung der MMDs berechnet (basierend auf den verfügbaren monatlichen MMDs). | | | | | | | |
| OR und p-Werte sind über logistische Regression berechnet. Das Modell beinhaltet die MMDs zur Baseline als kontinuierliche Kovariate sowie Behandlung und Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) als Faktoren. Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basiert auf einer Binomialverteilung, RRs sind nach Stratifizierungsfaktor adjustiert. In den Fällen, in denen ein MMD-Wert für einen Monat fehlt, wurde der Responderstatus basierend auf den vorhandenen Daten abgeleitet. | | | | | | | |
| FOCUS [99]: | | | | | | | |
| Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die RD berechnet. Die Ergebnissen sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Angaben zu OR und RD liegen nicht vor. Da der indirekte Vergleich auf Basis der relativen Risiken durchgeführt wird, wurden keine Nachberechnungen weiterer Effektschätzer vorgenommen. Der p-Wert wurde durch das IQWiG berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al, 1994). | | | | | | | |
| MMD: <i>monthly migraine days</i> (monatliche Migränetage); MHD: <i>monthly headache days</i> (monatliche Kopfschmerztage); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz | | | | | | | |

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-201: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Migränetage/Monat (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab gepoolt vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Indirekter Vergleich | |
| Endpunkt | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | p-Wert ^a |
| Monatliche Migränetage Reduktion um $\geq 50\%$ | 3,50 [2,57; 4,78] | 3,82 [2,44; 5,97] | 0,92 [0,53; 1,58] | 0,7528 |
| Monatliche Migränetage Reduktion um $\geq 75\%$ | 8,49 [3,78; 19,1] | 4,64 [1,87; 11,48] | 1,83 [0,54; 6,17] | 0,3303 |
| ^a p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers | | | | |
| Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate. | | | | |
| BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko | | | | |

Zusätzlich zu dem Vergleich der 100 mg-Dosierung von Eptinezumab und der 300 mg-Dosierung von Eptinezumab mit den Fremanezumab-Daten wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die beiden Eptinezumab-Arme der DELIVER-Studie gepoolt ausgewertet wurden und die entsprechenden Ergebnisse in den indirekten Vergleich eingegangen sind. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen für die einzelnen Dosierungen, es wurden in Bezug auf die Reduktion der Migränetrage um ≥ 50 bzw. ≥ 75 % keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen beobachtet.

4.3.2.1.3.1.3 Kopfschmerztage/Monat – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-202: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Eptinezumab | Fremanezumab | BSC (Placebo) |
|----------------|---------|-------------|--------------|---------------|
| 1 | DELIVER | • | | • |
| 1 | FOCUS | | • | • |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

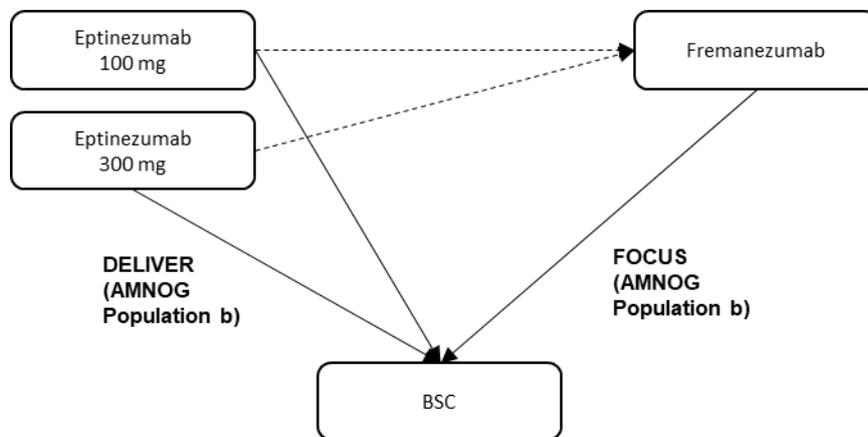


Abbildung 4-20: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-203: Operationalisierung von Kopfschmerztagen/Monat

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| DELIVER | s. Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 |
| FOCUS | <p>Tage mit Kopfschmerzen wurden ebenfalls über das elektronische Patiententagebuch erfasst.</p> <p>Weitere Angaben zur Operationalisierung sind Modul 4 des Herstellerdossiers übernommen [99].</p> <p>Ein Tag zählte als Kopfschmerztag mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten an 4 aufeinanderfolgenden Stunden mindestens mäßige Kopfschmerzen auf • an einem Kalendertag (0:00 bis 23:59) traten Kopfschmerzen beliebiger Dauer auf, die die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten. <p><u>Veränderung gegenüber dem Baselinewert</u></p> <p>Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum [Tag -27 (Besuch 1) bis zum EOT/frühzeitige Beendigung (Besuch 8)]</p> <p>Es werden die Ergebnisse der gesamten 12-wöchigen Behandlungsphase (über 12 Wochen) und am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.</p> <p>Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von monatlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lagen für einen Patienten ≥ 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 10 Tage Tagebucheinträge in einem Monat vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. <p>Fehlen Tagebucheinträge für die Berechnung von wöchentlichen Variablen, wurde wie folgt vorgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lagen für einen Patienten ≥ 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die vorhandenen Daten auf 7 Tage hochgerechnet. • Lagen für einen Patienten < 3 Tage Tagebucheinträge in einer Woche vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert. <p><u>Responder</u></p> <p>Responder Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der MHD</p> |
| EOT: <i>End of Treatment</i> (Behandlungsende); MHD: <i>Monthly Headache Days</i> (monatliche Kopfschmerztagen) | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-204: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kopfschmerztage/Monat in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| FOCUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER und FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Für die DELIVER-Studie ergeben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen, für > 90 % der Patienten liegen für mindestens 21 Tage pro 4-Wochenzeitraum Daten vor (Abschnitt 4.3.1.2.1.6). Für die Studie FOCUS sind lediglich Angaben verfügbar, dass nahezu alle Patienten an mindestens 10 Tagen Einträge aufweisen (95 % – 98 % in Monat 3) [80]. Damit ist das Verzerrungspotenzial unklar, es ergibt sich jedoch ein Hinweis auf eine ausreichende Vollständigkeit und das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kopfschmerztage/Monat für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-205: Operationalisierungen der Kopfschmerztage/Monat, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird

| Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (Veränderung gegenüber dem Baselinewert) | Reduktion der MHD um $\geq 50\%$ | Reduktion der MHD um $\geq 75\%$ | Reduktion der MHD um 100% |
|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| ● | _a | _a | _a |
| ^a Die Veränderung gegenüber dem Baselinewert der monatlichen Kopfschmerztage ist im G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab ergänzend dargestellt, Angaben zu Respondern (Reduktion um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100%) liegen hingegen nicht vor. | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage, Veränderung gegenüber Baseline | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|-------------|-------------------|---------------------------|-----------------|----------------------|-------|----------------|----------|------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitraum | N (%) | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | | Intervention vs. BSC | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedg es' g |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 284 (100,0) | 14,5 (5,68) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 284 (100,0) | 8,86 (6,47) | -4,6 (0,40) | n. b. | -2,7 | 0,37 | [-3,4; -1,9] | < 0,0001 | -0,6 |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 285 (100,0) | 14,4 (5,48) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 285 (100,0) | 8,44 (6,67) | -5,0 (0,39) | n. b. | -3,0 | 0,37 | [-3,7; -2,3] | < 0,0001 | -0,7 |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 287 (100,0) | 14,5 (5,87) | | | | | | | |
| | | 1-12 | 287 (100,0) | 11,5 (6,96) | -2,0 (0,40) | n. b. | - | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 14,2 (5,8) | | | | | | | |
| | | 1-12 | | n. b. | n. b. | -4,72 (4,59) | -3,47 | n. b. | [-4,32; -2,62] | < 0,001 | n. b. |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 14,2 (6,1) | | | | | | | |
| | | 1-12 | | n. b. | n. b. | -1,28 (4,19) | - | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage, Veränderung gegenüber Baseline | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------|---------------|-------|----------------------|--|--------------------|----------------------|----|---------|--------|---------------|
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeit- raum | N (%) | Beobachteter Wert | | | Intervention vs. BSC | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | Veränderung ggü. Baseline LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedg es' g |
| <p>DELIVER:</p> <p>Die Mittelwerte, mittlere Änderungen gegenüber Placebo (Differenz) und 95%-Konfidenzintervalle sind aus einem MMRM berechnet mit Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20, Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, sowie Baseline MMD als kontinuierliche Kovariate, Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion.</p> <p>Aus dem MMRM wurden die Schätzer und Tests über verschiedene 4-Wochen-Zeiträume mit „SAS lsmestimate“ berechnet, und zwar unter Verwendung gleicher Gewichte für jeden 4-Wochen-Zeitraum.</p> <p>FOCUS [99]:</p> <p>MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; n. b.: nicht berichtet; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); 1-12: Woche 1 – 12</p> | | | | | | | | | | | |

Durch die Behandlung mit den CGRP-Antagonisten Eptinezumab und Fremanezumab wurde die Anzahl an mittleren Kopfschmerztage signifikant und in einem vergleichbaren Ausmaß um im Mittel > 4 Tage/Monat reduziert. Im Vergleich zu BSC (Placebo) ergaben sich daraus ebenfalls vergleichbare Mittelwertdifferenzen von -2,7 [-3,4; -1,9] (Eptinezumab 100 mg), -3,0 [-3,7; -2,3] (Eptinezumab 300 mg) und -3,4 [-4,32; -2,62].

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-207: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Kopfschmerztage/Monat (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 100 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---------------------------|---|---------------------------------------|---|-----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert^a | SMD [95 % KI] |
| Kopfschmerztage pro Monat | -2,7 [-3,4; -1,9] | -3,47 [-4,32; -2,62] | 0,77 [-0,36; 1,9] 0,1831 | 0,10 [-0,05; 0,26] |

^ap-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung
 Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate.
 BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

In Tabelle 4-207 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches für Kopfschmerztage/Monat der 100 mg-Eptinezumab-Dosierung gegenüber Fremanezumab angegeben. Aus dem indirekten Vergleich ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-208: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Kopfschmerztage/Monat (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 300 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---|---|---------------------------------------|---|-----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwert-differenz [95 % KI] | Mittelwert-differenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert^a | SMD [95 % KI] |
| Kopfschmerztage pro Monat | -3,0 [-3,7; -2,3] | -3,47 [-4,32; -2,62] | 0,47 [-0,63; 1,57] 0,4028 | 0,07 [-0,09; 0,22] |
| ^a p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate. BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar | | | | |

In Tabelle 4-208 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Kopfschmerztage/Monat der 300 mg-Eptinezumab-Dosierung gegenüber Fremanezumab angegeben. Aus dem indirekten Vergleich ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Pro Vergleichsarm des indirekten Vergleichs wurde nur eine Studie eingeschlossen. Dementsprechend wurden keine paarweisen Meta-Analysen durchgeführt. Direkt vergleichende Evidenz zu Eptinezumab vs. Fremanezumab liegt nicht vor, so dass keine Konsistenzprüfung durchgeführt werden kann.

Die Studienpopulationen bilden in beiden Studien (DELIVER und FOCUS) eine Population ab, die auf die in Deutschland zugelassenen konventionellen Migränetherapien nicht angesprochen haben. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als ausreichend eingestuft.

Sensitivitätsanalysen

Für die Kopfschmerztage/Monat wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, weil dieser Endpunkt von IQWiG und G-BA nur ergänzend für die Bewertung des Zusatznutzens dargestellt wurde [7, 81].

4.3.2.1.3.1.4 EQ-5D VAS (Gesundheitszustand) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-209: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Eptinezumab | Fremanezumab | BSC (Placebo) |
|----------------|---------|-------------|--------------|---------------|
| 1 | DELIVER | • | | • |
| 1 | FOCUS | | • | • |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

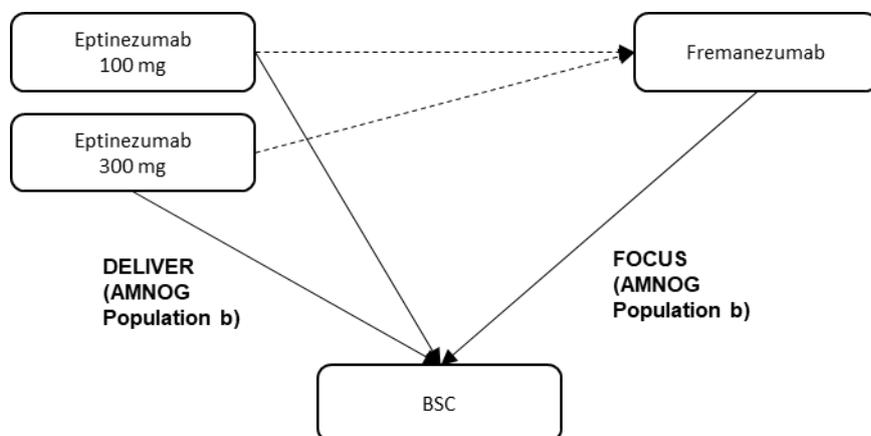


Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-210: Operationalisierung von EQ-5D VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---------|--|
| DELIVER | s. Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 |
| FOCUS | Die folgenden Angaben sind Modul 4 des Herstellerdossiers zu Fremanezumab entnommen [99]. Erhebungszeitraum: Erfassung des EQ-5D-5L zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-211: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| FOCUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER und FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-212: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|----------------------|-------------|----------------------|------------------|--------------------|--------------------------------|-------|--------------|----------|--------------|--------------|--|
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Beobachteter Wert | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 262 (100,0) | 76,0 (19,0) | | | | | | | | | |
| | | 12 | 258 (98,5) | 79,6 (18,2) | 2,29 (1,47) | n. b. | 5,2 | 1,55 | [2,20; 8,29] | 0,0008 | 0,3 | [0,12; 0,46] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 276 (100,0) | 74,6 (20,5) | | | | | | | | | |
| | | 12 | 274 (99,3) | 81,3 (18,8) | 4,35 (1,43) | n. b. | 7,3 | 1,53 | [4,30; 10,3] | < 0,0001 | 0,4 | [0,24; 0,57] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 276 (100,0) | 73,9 (20,6) | | | | | | | | | |
| | | 12 | 276 (100,0) | 73,7 (22,2) | -2,9 (1,46) | n. b. | - | - | - | - | - | - | |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | | | | | | | | | | |
| | | 12 | | n. b. | n. b. | 6,28 (20,14) | 4,22 | n. b. | [1,28; 7,17] | 0,005 | 0,24 | [0,06; 0,41] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | | | | | | | | | | |
| | | 12 | | n. b. | n. b. | 1,72 (17,6) | - | - | - | - | - | - | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------|----------------------|-------|----------------------|------------------|--------------------|--------------------------------|----|---------|--------|--------------|
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Beobachteter Wert | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g |
| <p>DELIVER: Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline EQ-5D-5L VAS-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.</p> <p>FOCUS: Statistische Auswertung: ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; n. b.: nicht berichtet; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p> | | | | | | | | | | | |

Sowohl für Eptinezumab als auch für Fremanezumab wurde eine Verbesserung des Gesundheitszustands (gemessen mit VAS des EQ-5D) und ein signifikanter Vorteil gegenüber BSC (Placebo) beobachtet. Der Unterschied beträgt im Mittel 5,2 [2,20; 8,29] Punkte für 100 mg Eptinezumab, 7,3 [4,30; 10,3] Punkte für 300 mg Eptinezumab und 4,2 [1,28; 7,17] für Fremanezumab.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-213: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 100 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert ^a | SMD [95 % KI] |
| EQ-5D VAS | 5,2 [2,2; 8,29] | 4,22 [1,28; 7,17] | 0,98 [-3,26; 5,22] 0,6502 | 0,04 [-0,12; 0,19] |
| ^a p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramid. BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | |

In Tabelle 4-213 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von 100 mg Eptinezumab und Fremanezumab angegeben. Zwischen den beiden Behandlungsoptionen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Tabelle 4-214: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 300 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---|---|---------------------------------------|---|-----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwert-differenz [95 % KI] | Mittelwert-differenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert^a | SMD [95 % KI] |
| EQ-5D VAS | 7,3 [4,3; 10,3] | 4,22 [1,28; 7,17] | 3,08 [-1,12; 7,28] 0,151 | 0,11 [-0,04; 0,27] |
| ^a p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramid. BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | |

In Tabelle 4-214 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von 300 mg Eptinezumab und Fremanezumab angegeben. Trotz der numerisch größeren Verbesserung der Patienten im Eptinezumab-Arm wurde zwischen den beiden Behandlungsoptionen kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Pro Vergleichsarm des indirekten Vergleichs wurde nur eine Studie eingeschlossen. Dementsprechend wurden keine paarweisen Meta-Analysen durchgeführt. Direkt vergleichende Evidenz zu Eptinezumab vs. Fremanezumab liegt nicht vor, so dass keine Konsistenzprüfung durchgeführt werden kann.

Die Studienpopulationen bilden in beiden Studien (DELIVER und FOCUS) eine Population ab, die auf die in Deutschland zugelassenen konventionellen Migränetherapien nicht angesprochen haben. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als ausreichend eingestuft.

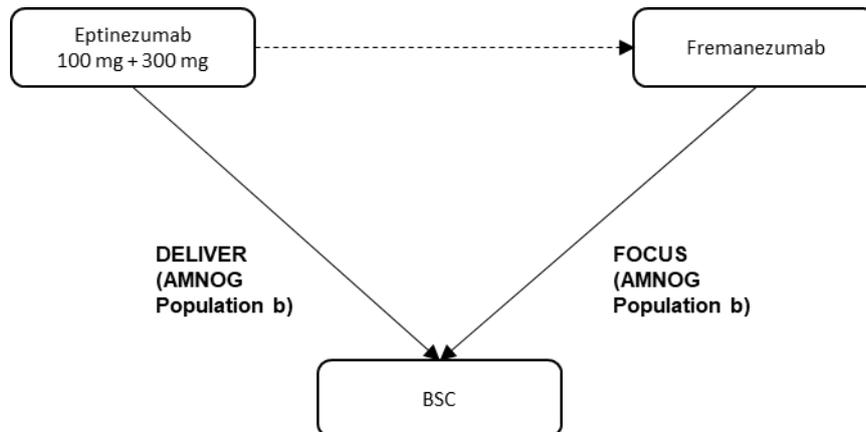
Sensitivitätsanalyse (gepoolte Eptinezumab-Daten vs. Fremanezumab)

Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab)

Im indirekten Vergleich (Hauptanalyse) wurden die beiden verfügbaren Dosierungen von Eptinezumab (100 mg und 300 mg) getrennt mit den vorliegenden Fremanezumab-Daten verglichen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die ebenfalls alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden [5]. Somit beginnt die Behandlung mit 100 mg Eptinezumab, wobei nach 12 Wochen eine Dosiserhöhung auf 300 mg erfolgen kann. Fremanezumab steht nur in einer Dosisstärke zur Verfügung, wobei zwischen zwei Applikationsschemata gewählt werden kann, eine Möglichkeit zur Dosiserhöhung besteht nicht. Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich zu dem Vergleich der einzelnen Dosierungen ein Vergleich basierend auf gepoolten Studiendaten (Eptinezumab 100 mg + 300 mg) durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-215: Ergebnisse für EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten von Eptinezumab), AMNOG Population b

| EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------|--------------|--------------------------------|-------|--------------|----------|-----------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Beobachteter Wert | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | Baseline | 538 (100.0) | 75,2 (19,8) | | | | | | | |
| | | 12 | 532 (98.9) | 80,5 (18,5) | 3,40 (1,22) | n, b, | 6,3 | 1,33 | [3,69; 8,91] | < 0,0001 | 0,4 |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 276 (100,0) | 73,9 (20,6) | | | | | | | |
| | | 12 | 276 (100,0) | 73,7 (22,2) | -3,0 (1,46) | n, b, | - | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | | | | | | | | |
| | | 12 | | n. b. | n. b. | 6,28 (20,14) | 4,2 | n. b. | [1,28; 7,17] | 0,005 | 0,24 |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | | | | | | | | |
| | | 12 | | n. b. | n. b. | 1,72 (17,6) | - | - | - | - | - |
| <p>DELIVER: Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltete die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline EQ-5D-5L VAS-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.</p> <p>FOCUS: Statistische Auswertung: ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; n. b.: nicht berichtet; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p> | | | | | | | | | | | |

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-216: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für EQ-5D VAS (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab gepoolt vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwert-differenz [95 % KI] | Mittelwert-differenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert ^a | SMD [95 % KI] |
| EQ-5D VAS | 6,3 [3,69; 8,91] | 4,22 [1,28; 7,17] | 2,08 [-1,86; 6,02] 0,3002 | 0,070 [-0,06; 0,2] |
| ^a p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramid. BSC: Best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | |

Zusätzlich zu dem Vergleich der 100 mg-Dosierung von Eptinezumab und der 300 mg-Dosierung von Eptinezumab mit den Fremanezumab-Daten wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die beiden Eptinezumab-Arme der DELIVER-Studie gepoolt ausgewertet wurden und die entsprechenden Ergebnisse in den indirekten Vergleich eingegangen sind. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen für die einzelnen Dosierungen, es wurden in Bezug auf die Veränderung des EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 12 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen beobachtet.

4.3.2.1.3.1.5 HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-217: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Eptinezumab | Fremanezumab | BSC (Placebo) |
|----------------|---------|-------------|--------------|---------------|
| 1 | DELIVER | • | | • |
| 1 | FOCUS | | • | • |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

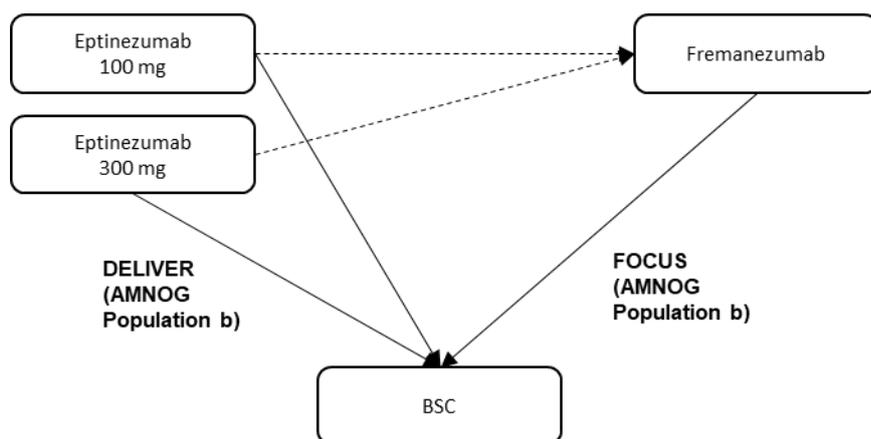


Abbildung 4-23: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-218: Operationalisierung von HIT-6

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | s. Angaben im Abschnitt |
| FOCUS | <p>Die folgenden Angaben sind Modul 4 des Herstellerdossiers zu Fremanezumab entnommen [99].</p> <p><u>Veränderung gegenüber dem Baselinewert</u> Erhebungszeitraum: Erfassung des HIT-6 zu den Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.</p> <p><u>Responderanalyse</u> Eine Verbesserung von ≥ 5 Punkte wird als klinisch relevant angesehen. Erhebungszeitraum: Erfassung des HIT-6 zu den Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage). Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-219: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HIT-6 in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| FOCUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER und FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HIT-6 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-220: Operationalisierungen des HIT-6, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird

| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | Reduktion des Punktwerts um ≥ 5 Punkte | Reduktion des Punktwerts um $\geq 6,3$ Punkte |
|--|---|---|
| • | _ ^a | _ ^a |
| ^a Die Veränderung gegenüber dem Baselinewert des HIT-6 ist entsprechend G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab herangezogen worden. Responderanalysen liegen für die bewertungsrelevante Population nicht vor. Die Responseschwelle von 6,3 Punkten wurde im Rahmen der Dossierbewertung von Fremanezumab noch nicht verwendet, hierbei handelt es sich um 15 % der Skalenspannweite des HIT-6, was nach Methodenpapier 6.1 eine geeignete generelle Responseschwelle für kontinuierliche Endpunkte darstellt [8]. | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-221: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------|---------------------------|-----------|--------------------------------|----------------|----------|-----------|----------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Beobachteter Wert | | Veränderung ggü. Baseline | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 267 (100,0) | 66,6 (4,70) | | | | | | | | |
| | | 12 | 264 (98,9) | 58,2 (8,40) | -7,1 (0,65) | n. b. | -3,8 | 0,65 | [-5,1; -2,6] | < 0,0001 | -0,5 | [-0,67; -0,34] |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 278 (100,0) | 66,5 (4,43) | | | | | | | | |
| | | 12 | 276 (99,3) | 56,5 (9,05) | -8,7 (0,63) | n. b. | -5,5 | 0,65 | [-6,8; -4,2] | < 0,0001 | -0,7 | [-0,89; -0,55] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 66,3 (4,38) | | | | | | | | |
| | | 12 | 277 (100,0) | 61,9 (6,58) | -3,2 (0,64) | n. b. | - | - | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 64,2 (4,4) | | | | | | | | |
| | | 12 | | n. b. | n. b. | -6,43 (7,16) | -3,37 | n. b. | [-4,45; -2,30] | < 0,001 | -0,57 | [-0,74; -0,39] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 64,0 (5,2) | | | | | | | | |
| | | 12 | | n. b. | n. b. | -2,96 (6,18) | - | - | - | - | - | - |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------|----|---------|--------|
| Studie | Behandlungs- gruppe | Zeit- punkt [Woche] | Beobachteter Wert | | Veränderung ggü. Baseline | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | |
| | | | N (%) | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert |
| <p>DELIVER: Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztage zur Baseline $\leq 14 / > 14$) und Behandlung als Faktoren, Baseline HIT-6-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.</p> <p>FOCUS [99]: Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p> | | | | | | | | | | |

Sowohl die Behandlung mit Eptinezumab als auch die Behandlung mit Fremanezumab führte im Vergleich zu BSC (Placebo) zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen über den HIT-6 (stärkere Abnahme des Wertes). In der 300 mg-Eptinezumab-Behandlungsgruppe war der mittlere Unterschied mit -5,5 Punkten größer als in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe (-3,8 Punkte) und der Fremanezumab-Gruppe (-3,37 Punkte).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-222: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 aus RCT (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 100 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|--|---|-----------------------------------|---|-----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert ¹ | SMD [95 % KI] |
| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | -3,8 [-5,1; -2,6] | -3,37 [-4,45; -2,3] | -0,43 [-2,08; 1,22] 0,6092 | -0,04 [-0,2; 0,12] |
| <p>Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate.</p> <p>BSC: Best supportive care; HIT-6: Headache Impact Test 6; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine specific quality of life questionnaire; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p> | | | | |

Die Verbesserung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz im Vergleich zu BSC (Placebo) war durch Behandlung mit 100 mg Eptinezumab und Fremanezumab in einer vergleichbaren Größenordnung (im Mittel -3,8 bzw. -3,37 Punkte). Aus dieser Beobachtung resultierte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,6092$).

Tabelle 4-223: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 aus RCT (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 300 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|--|---|---------------------------------------|---|-------------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert¹ | SMD [95 % KI] |
| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | -5,5 [-6,8; -4,2] | -3,37 [-4,45; -2,3] | -2,13 [-3,82; -0,44] 0,0133 | -0,19 [-0,35; -0,04] |
| <p>Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate.</p> <p>BSC: Best supportive care; HIT-6: Headache Impact Test 6; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine specific quality of life questionnaire; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p> | | | | |

Die Patienten verbesserten sich in ihrem mittleren HIT-6-Score in der 300 mg Eptinezumab-Gruppe deutlicher als unter Fremanezumab-Therapie (im Vergleich zu Placebo im Mittel -5,5 gegenüber -3,37 Punkten). Der Unterschied zwischen der Behandlung mit 300 mg Eptinezumab und Fremanezumab stellt mit $p = 0,0133$ einen signifikanten Vorteil zugunsten von Eptinezumab dar. Bei einem Hedges' g von -0,19 [-0,35; -0,04] ist die klinische Relevanz des Vorteils unklar, eine weitere Bewertung der klinischen Relevanz kann nicht vorgenommen werden, da für Fremanezumab keine Daten aus Responderanalysen für AMNOG Population b vorliegen.

Pro Vergleichsarm des indirekten Vergleichs wurde nur eine Studie eingeschlossen. Dementsprechend wurden keine paarweisen Meta-Analysen durchgeführt. Direkt vergleichende Evidenz zu Eptinezumab vs. Fremanezumab liegt nicht vor, so dass keine Konsistenzprüfung durchgeführt werden kann.

Die Studienpopulationen bilden in beiden Studien (DELIVER und FOCUS) eine Population ab, die auf die in Deutschland zugelassenen konventionellen Migränetherapien nicht angesprochen haben. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als ausreichend eingestuft.

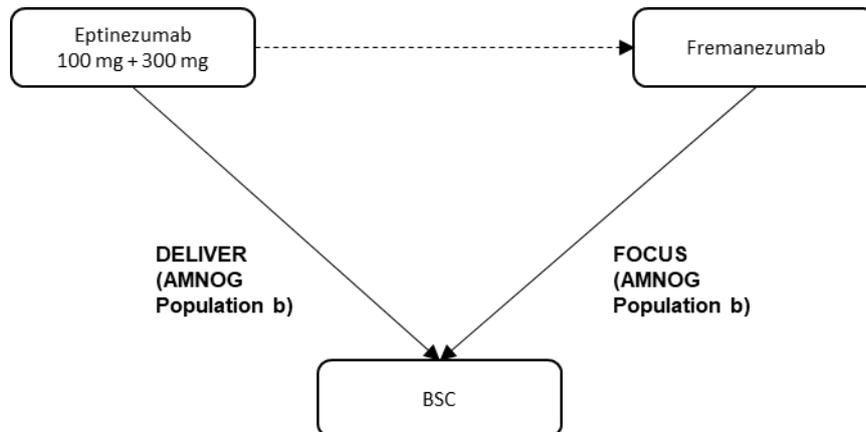
Sensitivitätsanalyse (gepoolte Eptinezumab-Daten vs. Fremanezumab)

Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab)

Im indirekten Vergleich (Hauptanalyse) wurden die beiden verfügbaren Dosierungen von Eptinezumab (100 mg und 300 mg) getrennt mit den vorliegenden Fremanezumab-Daten verglichen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die ebenfalls alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden [5]. Somit beginnt die Behandlung mit 100 mg Eptinezumab, wobei nach 12 Wochen eine Dosiserhöhung auf 300 mg erfolgen kann. Fremanezumab steht nur in einer Dosisstärke zur Verfügung, wobei zwischen zwei Applikationsschemata gewählt werden kann, eine Möglichkeit zur Dosiserhöhung besteht nicht. Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich zu dem Vergleich der einzelnen Dosierungen ein Vergleich basierend auf gepoolten Studiendaten (Eptinezumab 100 mg + 300 mg) durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-224: Ergebnisse für HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten von Eptinezumab), AMNOG Population b

| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------|-------------|-------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------|-------|----------------|---------|-----------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt [Woche] | N (%) | Beobachteter Wert | Veränderung ggü. Baseline | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | Baseline | 545 (100,0) | 66,5 (4,56) | | | | | | | |
| | | 12 | 540 (99,1) | 57,3 (8,77) | -7,9 (0,55) | n, b, | -4,7 | 0,56 | [-5,8; -3,6] | <,0001 | -0,6 |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 66,3 (4,38) | | | | | | | |
| | | 12 | 277 (100,0) | 61,9 (6,58) | -3,2 (0,65) | n. b. | - | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 64,2 (4,4) | | | | | | | |
| | | 12 | | n. b. | n. b. | -6,43 (7,16) | -3,37 | n. b. | [-4,45; -2,30] | < 0,001 | -0,57 |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 64,0 (5,2) | | | | | | | |
| | | 12 | | n. b. | n. b. | -2,96 (6,18) | - | - | - | - | - |
| <p>DELIVER: Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline HIT-6-Wert als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion. 34 Patienten wurden aus der Analyse des HIT-6 ausgeschlossen, weil für sie kein valider Baselinewert vorlag.</p> <p>FOCUS [99]: Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler)</p> | | | | | | | | | | | |

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-225: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für HIT-6 aus RCT (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab gepoolt vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|--|--|--|---|--------------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwert- differenz [95 % KI] | Mittelwert- differenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert¹ | SMD [95 % KI] |
| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | -4,7 [-5,8; -3,6] | -3,37 [-4,45; -2,3] | -1,33 [-2,87; 0,21] 0,0901 | -0,11 [-0,24; 0,02] |
| Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate. BSC: Best supportive care; HIT-6: Headache Impact Test 6; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine specific quality of life questionnaire; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | |

Zusätzlich zu dem Vergleich der 100 mg-Dosierung von Eptinezumab und der 300 mg-Dosierung von Eptinezumab mit den Fremanezumab-Daten wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die beiden Eptinezumab-Arme der DELIVER-Studie gepoolt ausgewertet wurden und die entsprechenden Ergebnisse in den indirekten Vergleich eingegangen sind. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen für die einzelnen Dosierungen, es wurden in Bezug auf die Veränderung des HIT-6 von Baseline bis Woche 12 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen beobachtet.

4.3.2.1.3.1.6 MSQ (Migraine Specific Quality of Life Questionnaire) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-226: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Eptinezumab | Fremanezumab | BSC (Placebo) |
|----------------|---------|-------------|--------------|---------------|
| 1 | DELIVER | • | | • |
| 1 | FOCUS | | • | • |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

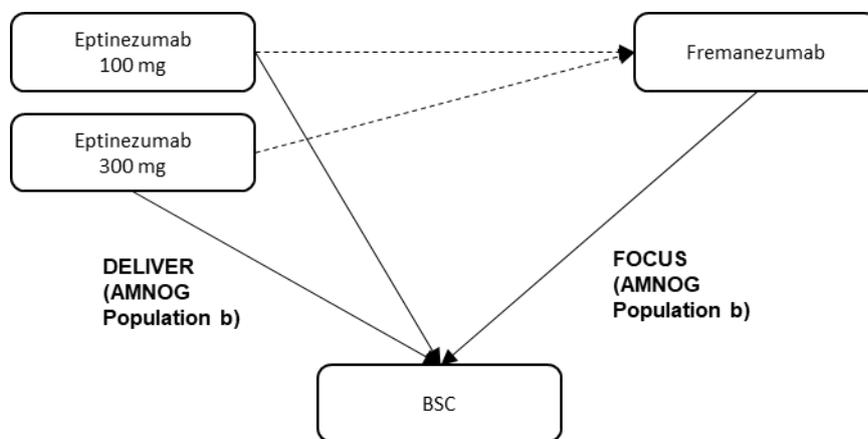


Abbildung 4-25: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-227: Operationalisierung von MSQ (migränespezifische Lebensqualität)

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | s. Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.1.14 |
| FOCUS | <p>Die folgenden Angaben sind weitestgehend Modul 4 des Herstellerdossiers zu Fremanezumab entnommen [99].</p> <p>Die Scores werden umgewandelt und normiert und liegen im Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen.</p> <p>Erhebungszeitraum: Die Patienten füllen den MSQoL (MSQ) zu den 4 Zeitpunkten Monat 0/Woche 0 (Tag 0 + 3 Tage), Monat 1/Woche 4 (Tag 28 ± 3 Tage), Monat 3/Woche 12 (Tag 84 ± 3 Tage) und letzter Besuch/frühzeitige Beendigung der Studie/Woche 24 (Tag 168 ± 5 Tage) aus.</p> <p>Es werden die Ergebnisse am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (in Monat 3) gegenüber Baseline berichtet.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-228: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MSQ in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| FOCUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER und FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Tabelle 4-229: Operationalisierungen des MSQ, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird

| MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | Reduktion des Punktwerts um ≥ 15 Punkte |
|--|--|
| • | - ^a |
| <p>^aDie Veränderung gegenüber dem Baselinewert des MSQ ist entsprechend G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab herangezogen worden. Responderanalysen liegen für die bewertungsrelevante Population nicht vor. Die Responseschwelle von 15 Punkten wurde im Rahmen der Dossierbewertung von Fremanezumab noch nicht verwendet, hierbei handelt es sich um 15 % der Skalenspannweite des MSQ (jeweils pro Subskala), was nach Methodenpapier 6.1 eine geeignete generelle Responseschwelle für kontinuierliche Endpunkte darstellt [8].</p> | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MSQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-230: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|-----------|-------------|-------------------|---------------------------|---------------|--------------------------------|-----------|---------------|----------|--------|--------------|---------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Beobachteter Wert | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | Veränderung ggü. Baseline | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | | | |
| Einschränkung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 258 (100,0) | 35,7 (17,6) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 258 (100,0) | 63,3 (22,7) | 25,3 (1,86) | n. b. | 11,3 | 1,77 | [7,87; 14,8] | < 0,0001 | 0,6 | [0,38; 0,72] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 277 (100,0) | 35,6 (16,7) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 276 (99,6) | 67,0 (21,8) | 29,1 (1,80) | n. b. | 15,1 | 1,74 | [11,7; 18,5] | < 0,0001 | 0,7 | [0,57; 0,90] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 35,0 (17,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 277 (100,0) | 51,7 (21,0) | 14,0 (1,84) | n. b. | - | - | - | - | - | - | |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 47,6 (17,4) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 18,33 (20,44) | 9,06 | n. b. | [5,77; 12,35] | < 0,001 | 0,44 | [0,27; 0,62] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 47,6 (19,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 9,74 (17,15) | - | - | - | - | - | - | |
| Verhinderung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 258 (100,0) | 50,2 (21,6) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 258 (100,0) | 75,6 (20,6) | 23,1 (1,73) | | 11,3 | 1,66 | [8,01; 14,5] | < 0,0001 | 0,6 | [0,42; 0,76] | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------------|---------------------------|---------------|--------------------------------|-----------|---------------|----------|--------|---------------|---------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Beobachteter Wert | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | Veränderung ggü. Baseline | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 277 (100,0) | 51,0 (21,5) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 276 (99,6) | 78,4 (20,4) | 25,4 (1,67) | n. b. | 13,6 | 1,63 | [10,4; 16,8] | < 0,0001 | 0,7 | [0,54; 0,88] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 50,4 (22,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 277 (100,0) | 64,5 (22,4) | 11,8 (1,72) | n. b. | - | - | - | - | - | - | |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 63,2 (20,4) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 14,51 (18,52) | 5,81 | n. b. | [2,82; 8,80] | < 0,001 | 0,33 | [0,16; 0,50] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 64,2 (21,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 8,56 (17,35) | - | - | - | - | - | - | |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | Baseline | 258 (100,0) | 50,1 (24,5) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 258 (100,0) | 74,2 (24,6) | 21,2 (1,95) | n. b. | 11,3 | 1,87 | [7,63; 15,0] | < 0,0001 | 0,5 | [0,35; 0,69] | |
| | Eptinezumab 300 mg | Baseline | 277 (100,0) | 48,6 (23,8) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 276 (99,6) | 76,1 (22,4) | 23,7 (1,88) | n. b. | 13,8 | 1,83 | [10,2; 17,4] | < 0,0001 | 0,6 | [0,47; 0,81] | |
| BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 48,6 (26,7) | | | | | | | | | | |
| | W12 | 277 (100,0) | 62,3 (26,5) | 9,86 (1,93) | n. b. | - | - | - | - | - | - | | |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 60,6 (23,9) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 16,55 (22,6) | 9,14 | n. b. | [5,52; 12,77] | < 0,001 | 0,38 | [0,204; 0,55] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 60,6 (25,3) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 8,1 (21,88) | - | - | - | - | - | - | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|-----------|-------|-------------------|---------------|-----------------|--------------------------------|----|---------|--------|-----------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Beobachteter Wert | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g |
| <p>DELIVER: Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline $\leq 14 / > 14$) und Behandlung als Faktoren, Baseline MSQ-Wert der jeweiligen Subskala als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.</p> <p>FOCUS [99]: Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; n. b.: nicht berichtet; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); W12: Woche 12</p> | | | | | | | | | | | |

In allen drei Subskalen des MSQ (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion, Emotionale Funktion) wurde für beide Interventionen – Eptinezumab und Fremanezumab – jeweils ein signifikanter Vorteil gegenüber BSC (Placebo) beobachtet. Die beobachteten Vorteile sind numerisch höher in den Eptinezumab-Behandlungsgruppen und es wurde in jedem Vergleich auch ein klinisch relevanter Unterschied beobachtet (sowohl gemessen über Hedges' g als auch über Responderanalysen mit 15 Punkten als Responseschwelle (Abschnitt 4.3.1.3.1.14)). Die Vorteile, die für Fremanezumab beobachtet wurden, erreichen klinische Relevanz (gemessen an Hedges' g) in den Bereichen „Einschränkung der Rollenfunktion“ und „Emotionale Funktion“, nicht aber im Bereich „Verhinderung der Rollenfunktion“.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-231: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für MSQ aus RCT (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 100 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwert-differenz [95 % KI] | Mittelwert-differenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert ¹ | SMD [95 % KI] |
| MSQ Einschränkung der Rollenfunktion | 11,3 [7,87; 14,8] | 9,06 [5,77; 12,35] | 2,24 [-2,54; 7,02] 0,3582 | 0,07 [-0,08; 0,23] |
| MSQ Verhinderung der Rollenfunktion | 11,3 [8,01; 14,5] | 5,81 [2,82; 8,8] | 5,49 [1,08; 9,9] 0,0147 | 0,2 [0,04; 0,35] |
| MSQ Emotionale Funktion | 11,3 [7,63; 15] | 9,14 [5,52; 12,77] | 2,16 [-3,01; 7,33] 0,4128 | 0,07 [-0,09; 0,22] |
| <p>Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate.</p> <p>BSC: Best supportive care; HIT-6: Headache Impact Test 6; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine specific quality of life questionnaire; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p> | | | | |

Die Behandlung mit 100 mg Dosierung Eptinezumab erreichte in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels MSQ in allen drei Subskalen (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und Emotionale Funktion) eine deutliche Verbesserung gegenüber der BSC (Placebo)-Gruppe. Die klinische Relevanz wurde sowohl durch Hedges' g als auch über Responderanalysen mit 15 Punkten als

Responseschwelle bestätigt. Im Gegensatz dazu liegen entsprechende Responderanalysen für Fremanezumab nicht vor und für die Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“ konnte die klinische Relevanz des beobachteten Effektes nicht nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen der Einzelstudien ergibt sich im indirekten Vergleich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Eptinezumab in der Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“: Mittelwertdifferenz = 5,49 [1,08; 9,9], $p = 0,0147$.

Tabelle 4-232: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für MSQ aus RCT (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 300 mg vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|---|--------------------------------------|--------------------------------|---|----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert ¹ | SMD [95 % KI] |
| MSQ Einschränkung der Rollenfunktion | 15,1 [11,7; 18,5] | 9,06 [5,77; 12,35] | 6,04 [1,31; 10,77] 0,0123 | 0,20 [0,04; 0,35] |
| MSQ Verhinderung der Rollenfunktion | 13,6 [10,4; 16,8] | 5,81 [2,82; 8,8] | 7,79 [3,41; 12,17] 0,0005 | 0,27 [0,12; 0,43] |
| MSQ Emotionale Funktion | 13,8 [10,2; 17,4] | 9,14 [5,52; 12,77] | 4,66 [-0,45; 9,77] 0,0738 | 0,14 [-0,01; 0,3] |
| <p>Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramaten. BSC: Best supportive care; HIT-6: Headache Impact Test 6; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine specific quality of life questionnaire; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p> | | | | |

In der 300 mg-Eptinezumab-Gruppe ist der Unterschied gegenüber der BSC (Placebo)-Behandlung noch deutlicher ausgeprägt als in der 100 mg-Eptinezumab-Gruppe. Dementsprechend ist zusätzlich zu dem auch hier beobachteten signifikanten Vorteil in der Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“ (MD = 7,79 [3,41; 12,17; $p = 0,0005$)] auch in Bezug auf die „Einschränkung der Rollenfunktion“ ein signifikanter Vorteil zugunsten von Eptinezumab zu beobachten: Mittelwertdifferenz = 6,04 [1,31; 10,77], $p = 0,0123$.

Pro Vergleichsarm des indirekten Vergleichs wurde nur eine Studie eingeschlossen. Dementsprechend wurden keine paarweisen Meta-Analysen durchgeführt. Direkt vergleichende Evidenz zu Eptinezumab vs. Fremanezumab liegt nicht vor, so dass keine Konsistenzprüfung durchgeführt werden kann.

Die Studienpopulationen bilden in beiden Studien (DELIVER und FOCUS) eine Population ab, die auf die in Deutschland zugelassenen konventionellen Migränetherapien nicht

angesprochen haben. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als ausreichend eingestuft.

Sensitivitätsanalyse (gepoolte Eptinezumab-Daten vs. Fremanezumab)

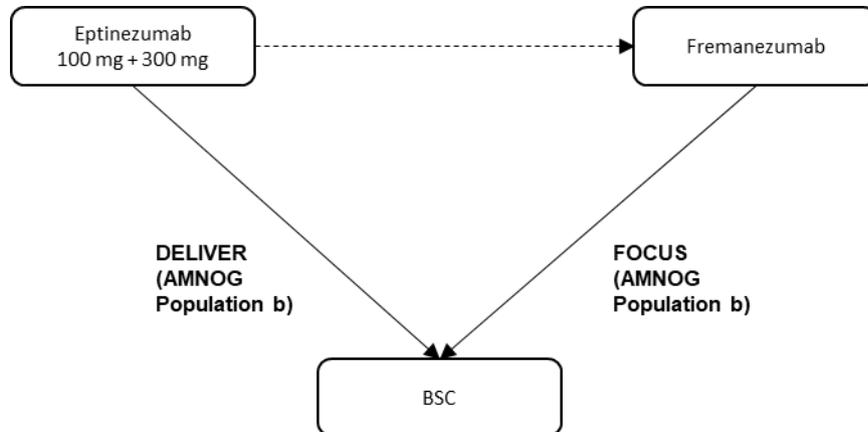


Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab)

Im indirekten Vergleich (Hauptanalyse) wurden die beiden verfügbaren Dosierungen von Eptinezumab (100 mg und 300 mg) getrennt mit den vorliegenden Fremanezumab-Daten verglichen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis beträgt 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die ebenfalls alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden [5]. Somit beginnt die Behandlung mit 100 mg Eptinezumab, wobei nach 12 Wochen eine Dosiserhöhung auf 300 mg erfolgen kann. Fremanezumab steht nur in einer Dosisstärke zur Verfügung, wobei zwischen zwei Applikationsschemata gewählt werden kann, eine Möglichkeit zur Dosiserhöhung besteht nicht. Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich zu dem Vergleich der einzelnen Dosierungen ein Vergleich basierend auf gepoolten Studiendaten (Eptinezumab 100 mg + 300 mg) durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-233: Ergebnisse für MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten für Eptinezumab), AMNOG Population b

| MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------|-------------|-------------------|---------------|---------------------------|-----------|--------------------------------|---------------|----------|-----------|--------------|--|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Beobachteter Wert | | Veränderung ggü. Baseline | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI | |
| AMNOG Population b | | | | | | | | | | | | | |
| Einschränkung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | Baseline | 535 (100,0) | 35,7 (17,1) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 534 (99,8) | 65,2 (22,3) | 27,3 (1,60) | n. b. | 13,3 | 1,52 | [10,3;16,3] | < 0,0001 | 0,6 | [0,50;0,79] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 35,0 (17,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 277 (100,0) | 51,7 (21,0) | 14,0 (1,84) | n. b. | - | - | - | - | - | - | |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 47,6 (17,4) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 18,33 (20,44) | 9,06 | n. b. | [5,77; 12,35] | < 0,001 | 0,44 | [0,27; 0,62] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 47,6 (19,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 9,74 (17,15) | - | - | - | - | - | - | |
| Verhinderung der Rollenfunktion | | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | Baseline | 535 (100,0) | 50,6 (21,6) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 534 (99,8) | 77,1 (20,6) | 24,3 (1,49) | n. b. | 12,5 | 1,42 | [9,70; 15,3] | < 0,0001 | 0,6 | [0,50; 0,80] | |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 50,4 (22,0) | | | | | | | | | |
| | | W12 | 277 (100,0) | 64,5 (22,4) | 11,8 (1,72) | n. b. | - | - | - | - | - | - | |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 63,2 (20,4) | | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 14,51 (18,52) | 5,81 | n. b. | [2,82; 8,80] | < 0,001 | 0,33 | [0,16; 0,50] | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| MSQ, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------|-------------|-------------------|---------------|---------------------------|-----------|--------------------------------|---------------|---------|-----------|---------------|
| Studie | Behandlungsgruppe | Zeitpunkt | N (%) | Beobachteter Wert | | Veränderung ggü. Baseline | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | | |
| | | | | Mittelwert (SD) | LS-Means (SE) | Mittelwert (SD) | Differenz | SE | 95 %-KI | p-Wert | Hedges' g | 95 %-KI |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 64,2 (21,0) | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 8,56 (17,35) | - | - | - | - | - | - |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | Baseline | 535 (100,0) | 49,3 (24,1) | | | | | | | | |
| | | W12 | 534 (99,8) | 75,2 (23,5) | 22,5 (1,67) | n. b. | 12,6 | 1,60 | [9,47;15,7] | <,0001 | 0,6 | [0,44;0,73] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 277 (100,0) | 48,6 (26,7) | | | | | | | | |
| | | W12 | 277 (100,0) | 62,3 (26,5) | 9,86 (1,93) | n. b. | - | - | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | Baseline | 388 | 60,6 (23,9) | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 16,55 (22,6) | 9,14 | n. b. | [5,52; 12,77] | < 0,001 | 0,38 | [0,204; 0,55] |
| | BSC (Placebo) | Baseline | 195 | 60,6 (25,3) | | | | | | | | |
| | | W12 | | n. b. | n. b. | 8,1 (21,88) | - | - | - | - | - | - |
| <p>DELIVER:</p> <p>Das zur Berechnung verwendete MMRM-Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Visite, Land, Stratifizierungsfaktor (Kopfschmerztag zur Baseline ≤ 14/> 14) und Behandlung als Faktoren, Baseline MSQ-Wert der jeweiligen Subskala als kontinuierliche Kovariate, Baselinewert-Visite-Interaktion, Behandlung-Visite-Interaktion und Stratum-Visite-Interaktion.</p> <p>FOCUS [99]:</p> <p>Statistische Auswertung: MMRM adjustiert für Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp, Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp, Interaktionseffekt zwischen Behandlung, Monat und Migränetyp als fixe Effekte sowie die zu Baseline vorliegenden Werte und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariate. Der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde angewandt.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: <i>least squares</i>-Mittelwerte; N: Anzahl der Patienten mit Beobachtungen in dem angegebenen Zeitintervall; n. b.: nicht berichtet; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); SE: <i>standard error</i> (Standardfehler); W12: Woche 12</p> | | | | | | | | | | | | |

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-234: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für MSQ (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab gepoolt vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|--|---|---------------------------------------|---|-----------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | Mittelwert- differenz [95 % KI] | Mittelwert- differenz [95 % KI] | Mittelwertdifferenz [95 % KI] p-Wert ¹ | SMD [95 % KI] |
| MSQ Einschränkung der Rollenfunktion | 13,3 [10,3; 16,3] | 9,06 [5,77; 12,35] | 4,24 [-0,21; 8,69] 0,062 | 0,12 [-0,01; 0,26] |
| MSQ Verhinderung der Rollenfunktion | 12,5 [9,70; 15,3] | 5,81 [2,82; 8,8] | 6,69 [2,59; 10,79] 0,0014 | 0,21 [0,08; 0,34] |
| MSQ Emotionale Funktion | 12,6 [9,47; 15,7] | 9,14 [5,52; 12,77] | 3,46 [-1,32; 8,24] 0,1559 | 0,09 [-0,04; 0,23] |
| Aus den betrachteten Studien wurde die „AMNOG Population b“ für den indirekten Vergleich verwendet. Diese Population ist definiert als Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe/Wirkstoffklassen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate. BSC: Best supportive care; HIT-6: Headache Impact Test 6; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine specific quality of life questionnaire; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g | | | | |

Zusätzlich zu dem Vergleich der 100 mg-Dosierung von Eptinezumab und der 300 mg-Dosierung von Eptinezumab mit den Fremanezumab-Daten wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die beiden Eptinezumab-Arme der DELIVER-Studie gepoolt ausgewertet wurden und die entsprechenden Ergebnisse in den indirekten Vergleich eingegangen sind. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen für die einzelnen Dosierungen, es wurden in Bezug auf die Veränderung der MSQ-Skala „Verhinderung der Rollenfunktion“ von Baseline bis Woche ein signifikanter Vorteil zugunsten der Eptinezumab-Behandlung beobachtet. In Bezug auf die „Einschränkung der Rollenfunktion“ und die „Emotionale Funktion“ war der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht signifikant.

4.3.2.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-235: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Eptinezumab | Fremanezumab | BSC (Placebo) |
|----------------|---------|-------------|--------------|---------------|
| 1 | DELIVER | • | | • |
| 1 | FOCUS | | • | • |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

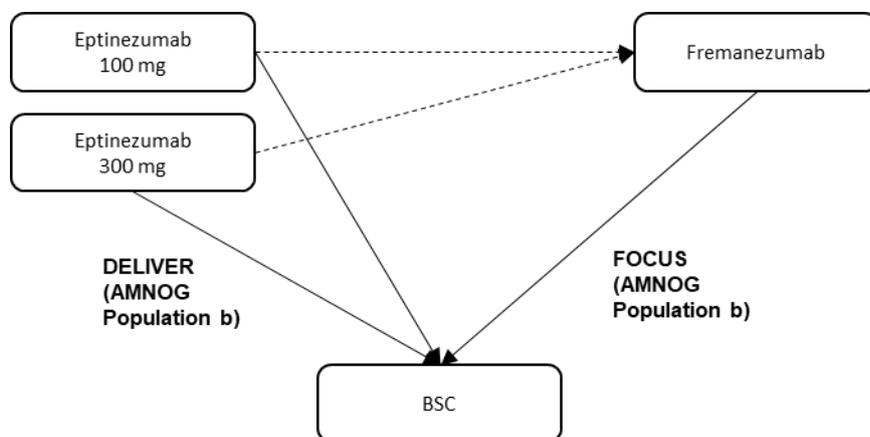


Abbildung 4-27: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-236: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---------|---|
| DELIVER | s. Angaben in den Abschnitten 4.3.1.3.1.15 und 4.3.1.3.1.16 |
| FOCUS | Die folgenden Angaben sind weitestgehend Modul 4 des Herstellerdossiers zu Fremanezumab entnommen [99]. Als unerwünschtes Ereignis (UE) galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und unbeabsichtigte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, deren Schweregrad sich im Verlauf der Studie entwickelt oder verschlechtert oder zu einer signifikanten Verschlechterung der untersuchten Erkrankung oder einer gleichzeitigen Erkrankung führte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in |

Verbindung gebracht werden konnte. Eine neue Erkrankung oder die Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung wurde als UE gewertet. Stabile chronische Erkrankungen (wie beispielsweise Arthritis), welche bereits vor der Studie vorhanden waren und sich während der Studie nicht verschlechterten, wurden nicht als UE betrachtet.

Dementsprechend konnte ein UE Folgendes umfassen:

- interkurrente Erkrankungen
- körperliche Verletzungen
- Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit Begleitmedikationen standen
- signifikante Verschlechterung (Veränderung in Art, Schweregrad oder Häufigkeit) der in der Studie untersuchten Erkrankung oder andere bereits bestehende Erkrankungen
- Arzneimittelwechselwirkungen
- Ereignisse, die während diagnostischer Verfahren oder während einer Auswaschphase (wash out phase) dieser Studie auftraten
- Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests, die dazu führten, dass der Patient die Studie abbrach, welche mit klinischen Anzeichen und Symptomen oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) einhergingen, welche eine ärztliche Behandlung oder weitere diagnostische Aufarbeitung erforderten oder welche vom Prüfarzt als klinisch signifikant angesehen wurden.

Hinweis: Abnorme Laborergebnisse oder diagnostische Tests beim Screening, die dazu führten, dass ein Patient nicht an der Studie teilnehmen konnte oder er keine Studienmedikation erhielt, wurden nicht als UEs gewertet.

Alle Ereignisse in Bezug auf mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden mit Hyperbilirubinämie [definiert als Aspartat Aminotransferase (AST) oder Alanin Aminotransferase (ALT) ≥ 3 -fach über „upper limit of normal“ (ULN) (der Obergrenze) plus entweder Gesamtbilirubin ≥ 2 -fach über ULN oder international normalized ratio (INR) $> 1,5$] oder Hy's Law erforderte sofortige Beendigung der Studienbehandlung und Berichterstattung als SUE.

Migräne-Exazerbationen, einschließlich akuter Kopfschmerzen, die eine Kopfschmerzmedikation erforderten, waren Teil der Wirksamkeitsbeurteilung in dieser Studie. Migräne-Exazerbationen (einschließlich akuter Kopfschmerzen) sollten nur dann als UE erfasst werden, wenn die Darstellung und/oder das Ergebnis schwerwiegender war, als man normalerweise vom normalen Verlauf der Erkrankung erwarten würde oder wenn sie schwerwiegend genug waren, um eine stationäre Behandlung des Patienten zu erfordern. In diesem Fall wurden sie als SUE erfasst.

Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 16.1) kodiert.

UEs von besonderem Interesse – Beurteilung der lokalen Verträglichkeit und des Schmerzes: Spontane Berichte über Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als UEs gemäß den folgenden Kriterien zur Bewertung des Schweregrads erfasst:

- Erythem, Verhärtung und Ekchymose an der Injektionsstelle: 5 bis ≤ 50 mm (mild), > 50 bis ≤ 100 mm (moderat) und > 100 mm (schwer)
- Lokale Schmerzen nach der Injektion wurden als mild, moderat oder schwer gemäß dem Selbstbericht des Patienten erfasst.
- Falls erforderlich, konnte eine angemessene Behandlung erfolgen. In diesem Fall wurde die Behandlung als Begleitmedikation erfasst.

UEs von besonderem Interesse – Anaphylaktische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen wurden gemäß den diagnostischen Kriterien des National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network erfasst.

Anaphylaxie lag höchstwahrscheinlich vor, wenn eines der folgenden drei Kriterien erfüllt war:

| |
|---|
| <p>1. Akuter Beginn einer Krankheit (Minuten bis mehrere Stunden) mit Beteiligung der Haut, Schleimhaut oder beides (z. B. generalisierte Nesselsucht, Pruritus oder Flushing, geschwollene Lippen oder geschwollene Zunge) und mindestens eine der folgenden Angaben:</p> <p>a. respiratorische Beeinträchtigungen [z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor, reduzierter Peak Flow (PEF), Hypoxämie]</p> <p>b. Blutdruckabfall oder damit verbundene Symptome einer Dysfunktion des Endorgans [z. B. Hypotonie (Zusammenbruch), Synkope, Inkontinenz]</p> <p>2. Zwei oder mehr der folgenden Nebenwirkungen, die nach Exposition gegenüber einem wahrscheinlichen Allergen rasch auftreten (Minuten bis mehrere Stunden):</p> <p>a. Befall des Schleimhautgewebes (z. B. generalisierte Nesselsucht, Juckreiz geschwollene Lippen oder geschwollene Zunge)</p> <p>b. respiratorische Beeinträchtigung (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor, reduzierter PEF, Hypoxämie)</p> <p>c. Blutdruckabfall oder damit verbundene Symptome [z. B. Hypotonie (Zusammenbruch), Synkope, Inkontinenz]</p> <p>d. persistierende gastrointestinale Symptome (z. B. krampfartige Bauchschmerzen, Erbrechen)</p> <p>3. Blutdrucksenkung nach Exposition gegenüber bekanntem Allergen (Minuten bis einige Stunden):</p> <p>a. Erwachsene: systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder > 30 % Abfall von Baseline</p> <p>Erhebungszeitraum: Gesamter Studienzeitraum (Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Follow-up-Phase)</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; INR: <i>International normalized ratio</i>; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: <i>Upper limit of normal</i></p> |
|---|

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-237: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| DELIVER | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| FOCUS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien DELIVER und FOCUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Erzeugung der zufälligen Zuteilung und die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren verblindet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft. Ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurde nicht festgestellt. Es ergeben sich keine sonstigen, endpunktspezifischen Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-238: Operationalisierungen der unerwünschten Ereignisse, für die ein indirekter Vergleich durchgeführt wird

| Gesamtrate UE | Schwerwiegende UE | UE, die zum Behandlungsabbruch führten | UE von besonderem Interesse |
|---|-------------------|--|--------------------------------|
| _a | • | • | _b |
| <p>^aDie Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird für die Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt. Im Beschluss zu Fremanezumab ist entsprechend kein Effektschätzer angegeben. In der Studie FOCUS waren bei 53,61 % der Patienten, die mit Fremanezumab behandelt wurden, ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten, in der Kontrollgruppe bei 52 %. Ein bedeutsamer Unterschied lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem Ergebnis der DELIVER-Studie. Die beobachteten Ereignisraten waren 40,5 % (Eptinezumab 100 mg), 40,2 % (Eptinezumab 300 mg) und 39,0 % (Placebo). Aus den Raten errechnete sich jeweils ein relatives Risiko von 1,0 [0,8; 1,3], was erwartungsgemäß keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,7202$ bzw. $p = 0,7719$). Die Nichtberücksichtigung stellt somit keine Verzerrung des Ergebnisses dar, beide Wirkstoffe sind gut verträglich.</p> <p>^bUnerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, entweder weil es sich um prädefinierte AESI handelte oder weil sie besonders häufig aufgetreten sind, sind bei der Nutzenbewertung von Fremanezumab nicht in die Bewertung eingeflossen und werden daher auch im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt.</p> | | | |

Tabelle 4-239: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, Gesamtrate) | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|--------|
| | | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 4 (1,4) | 1,0 [0,3; 4,1] | 1,0 [0,3; 4,0] | 0,0 [-1,9; 1,9] | 0,9871 |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 7 (2,4) | 1,8 [0,5; 6,1] | 1,8 [0,5; 5,9] | 1,1 [-1,2; 3,3] | 0,3592 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 4 (1,4) | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | 388 | 4 (1) | n. b. | 0,67 [0,15; 2,96] | n. b. | 0,625 |
| | BSC (Placebo) | 195 | 3 (1) | - | - | - | - |
| <p>DELIVER: Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert.</p> <p>FOCUS [99]: Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die RD berechnet. Die Ergebnissen sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Angaben zu OR und RD liegen nicht vor. Da der indirekte Vergleich auf Basis der relativen Risiken durchgeführt wird, wurden keine Nachberechnungen weiterer Effektschätzer vorgenommen. Der p-Wert wurde durch das IQWiG berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al, 1994).</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; n. b.: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> | | | | | | | |

In keinem der aktiven Behandlungsarme (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab und Fremanezumab) wurden signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet als in den zugehörigen BSC (Placebo)-Gruppen.

Tabelle 4-240: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT für indirekte Vergleiche (DELIVER, FOCUS), AMNOG Population b

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate) | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|--------|
| | | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg | 284 | 0 (0,0) | 1,01 [0,06; 16,3] | 1,01 [0,06; 16,1] | 0,002 [-0,68; 0,69] | 0,9936 |

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate) | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| | | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| | Eptinezumab 300 mg | 286 | 6 (2,1) | 7,18 [0,88; 58,7] | 7,02 [0,87; 56,7] | 2,1 [0,30; 3,88] | 0,0325 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 0 (0,0) | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | 388 | 3 (0,8) | n. b. | 0,75 [0,13; 4,47] | n. b. | 0,829 |
| | BSC (Placebo) | 195 | 2 (1) | - | - | - | - |

DELIVER:
Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline ≤ 14 / > 14) adjustiert.
Für OR, RR und RD wurde jede Vierfeldertafel, die eine Nullzelle enthält durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle adjustiert. Für das RD wurde die Adjustierung auf Ebene der Vergleiche durchgeführt, d. h., wenn der Vergleich von 100 mg Eptinezumab eine Nullzelle enthielt, nicht aber der Vergleich von 300 mg vs. BSC (Placebo), so wurde nur ersterer entsprechend angepasst. Für die Berechnung der OR, RR und p-Werte wurde die Adjustierung auf Vergleich je Stratum-Level vorgenommen, d. h. nur Strata mit Nullzellen wurden adjustiert.

FOCUS [99]:
Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die RD berechnet. Die Ergebnissen sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Angaben zu OR und RD liegen nicht vor. Da der indirekte Vergleich auf Basis der relativen Risiken durchgeführt wird, wurden keine Nachberechnungen weiterer Effektschätzer vorgenommen. Der p-Wert wurde durch das IQWiG berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al, 1994).

BSC: *Best Supportive Care*; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; n. b.: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

In den beiden Behandlungsarmen 100 mg Eptinezumab und Fremanezumab wurde in Bezug auf unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, kein signifikanter Unterschied gegenüber den zugehörigen BSC (Placebo)-Gruppen festgestellt. In der 300 mg-Eptinezumab-Behandlungsgruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention: RR = 7,02 [0,87; 56,7].

Spezifische unerwünschte Ereignisse wurden vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Fremanezumab nicht herangezogen, weil eine entsprechende Auswahl unerwünschter Ereignis auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich war [6]. Die Bewertbarkeit des Sicherheitsprofils wurde dadurch nicht in Frage gestellt. Spezifische unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen des indirekten Vergleiches daher ebenfalls nicht berücksichtigt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-241: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (100 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 100 mg vs. BSC | Fremanezumab vs. BSC | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | p-Wert^a |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 1,0 [0,3; 4,0] | 0,67 [0,15; 2,96] | 1,49 [0,21; 10,76] | 0,6911 |
| Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen | 1,01 [0,06; 16,09] | 0,75 [0,13; 4,47] | 1,35 [0,05; 35,87] | 0,8584 |
| ^a p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers Die Studien- und Beobachtungsdauer, in der die unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden, beträgt 24 Wochen für die Studie DELIVER und 3 Monate für die Studie FOCUS. BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar | | | | |

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie auf unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurden im indirekten Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen Eptinezumab 100 mg und Fremanezumab beobachtet.

Tabelle 4-242: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (300 mg Eptinezumab vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab 300 mg vs. BSC | Fremanezumab vs. BSC | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|--|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | p- Wert ^a |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 1,8 [0,5; 5,9] | 0,67 [0,15; 2,96] | 2,69 [0,39; 18,61] | 0,3170 |
| Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen | 7,02 [0,87; 56,68] | 0,75 [0,13; 4,47] | 9,36 [0,61; 144,52] | 0,1093 |
| ^a p-Wert des Relativen Risikos, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers Die Studien- und Beobachtungsdauer, in der die unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden, beträgt 24 Wochen für die Studie DELIVER und 3 Monate für die Studie FOCUS. BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar | | | | |

In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie auf unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurden im indirekten Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen Eptinezumab 300 mg und Fremanezumab beobachtet.

Pro Vergleichsarm des indirekten Vergleichs wurde nur eine Studie eingeschlossen. Dementsprechend wurden keine paarweisen Meta-Analysen durchgeführt. Direkt vergleichende Evidenz zu Eptinezumab vs. Fremanezumab liegt nicht vor, so dass keine Konsistenzprüfung durchgeführt werden kann.

Die Studienpopulationen bilden in beiden Studien (DELIVER und FOCUS) eine Population ab, die auf die in Deutschland zugelassenen konventionellen Migränetherapien nicht angesprochen haben. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird als ausreichend eingestuft.

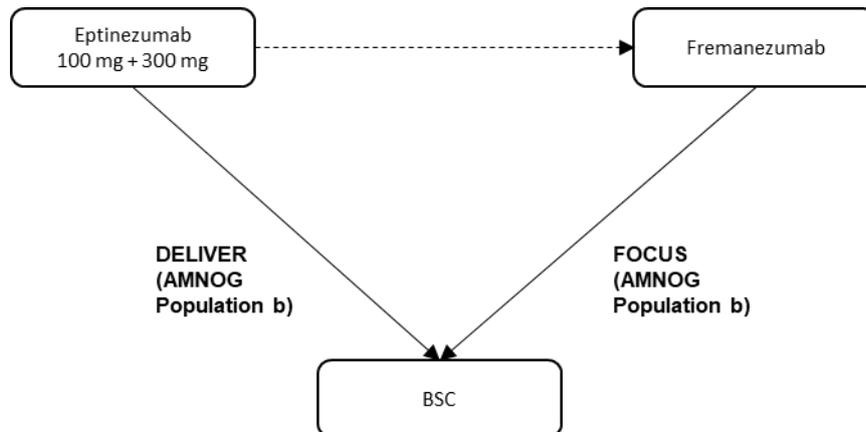
Sensitivitätsanalyse (gepoolte Eptinezumab-Daten vs. Fremanezumab)

Abbildung 4-28: Netzwerkstruktur der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab)

Im indirekten Vergleich (Hauptanalyse) wurden die beiden verfügbaren Dosierungen von Eptinezumab (100 mg und 300 mg) getrennt mit den vorliegenden Fremanezumab-Daten verglichen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die ebenfalls alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird. Die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden [5]. Somit beginnt die Behandlung mit 100 mg Eptinezumab, wobei nach 12 Wochen eine Dosiserhöhung auf 300 mg erfolgen kann. Fremanezumab steht nur in einer Dosisstärke zur Verfügung, wobei zwischen zwei Applikationsschemata gewählt werden kann, eine Möglichkeit zur Dosiserhöhung besteht nicht. Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich zu dem Vergleich der einzelnen Dosierungen ein Vergleich basierend auf gepoolten Studiendaten (Eptinezumab 100 mg + 300 mg) durchgeführt.

Tabelle 4-243: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten für Eptinezumab), AMNOG Population b

| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, Gesamtrate) | | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----|------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| | | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | 570 | 11 (1,9) | 1,39 [0,44; 4,42] | 1,39 [0,45; 4,31] | -0,54 [-2,30; 1,23] | 0,5721 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 4 (1,4) | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | 388 | 4 (1) | n. b. | 0,67 [0,15; 2,96] | n. b. | 0,625 |
| | BSC (Placebo) | 195 | 3 (1) | - | - | - | - |
| <p>DELIVER: Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert.</p> <p>FOCUS [99]: Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die RD berechnet. Die Ergebnisse sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Angaben zu OR und RD liegen nicht vor. Da der indirekte Vergleich auf Basis der relativen Risiken durchgeführt wird, wurden keine Nachberechnungen weiterer Effektschätzer vorgenommen. Der p-Wert wurde durch das IQWiG berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al, 1994).</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; n. b.: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko</p> | | | | | | | |

Tabelle 4-244: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, aus RCT für indirekte Vergleiche (gepoolte Daten für Eptinezumab), AMNOG Population b

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate) | | | | | | | |
|--|-----------------------------|-----|------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------|--------|
| | | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignis n (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| AMNOG Population b | | | | | | | |
| DELIVER | Eptinezumab 100 mg + 300 mg | 570 | 6 (1,1) | 3,57 [0,44; 29,2] | 3,54 [0,44; 28,6] | -0,96 [-1,96; 0,03] | 0,2048 |
| | BSC (Placebo) | 287 | 0 (0,0) | - | - | - | - |
| FOCUS | Fremanezumab | 388 | 3 (0,8) | n. b. | 0,75 [0,13; 4,47] | n. b. | 0,829 |

| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten (Gesamtrate) | | | | | | | |
|--|-----------------|-----|-------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------|
| | | | | Intervention vs. BSC (Placebo) | | | |
| Studie | Behandlungs-arm | N | Patienten mit Ereignissen (%) | OR [95 %-KI] | RR [95 %-KI] | RD [95 %-KI] | p-Wert |
| | BSC (Placebo) | 195 | 2 (1) | - | - | - | - |

DELIVER:
Die Berechnung der Konfidenzintervalle für RR und RD basieren auf einer Binomialverteilung. Das OR ist mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die p-Werte wurden mit einem CMH-Test berechnet. OR und RR sind nach Stratifizierungsfaktor (MHD zur Baseline $\leq 14 / > 14$) adjustiert.

FOCUS [99]:
Statistische Auswertung: Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die RD berechnet. Die Ergebnissen sind aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Fremanezumab entnommen [7]. Angaben zu OR und RD liegen nicht vor. Da der indirekte Vergleich auf Basis der relativen Risiken durchgeführt wird, wurden keine Nachberechnungen weiterer Effektschätzer vorgenommen. Der p-Wert wurde durch das IQWiG berechnet (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al, 1994).

BSC: *Best Supportive Care*; CMH = Cochrane-Mantel-Haenszel; n. b.: nicht berichtet; OR: Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-245: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten (Eptinezumab gepoolt vs. Fremanezumab), AMNOG Population b

| | Eptinezumab gepoolt vs. BSC (Placebo) | Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | Eptinezumab vs. Fremanezumab | |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Studie | DELIVER | FOCUS | Effektschätzer | |
| Endpunkt | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | RR [95 % KI] | p-Wert ¹ |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 1,39 [0,44; 4,31] | 0,67 [0,15; 2,96] | 2,07 [0,32; 13,47] | 0,4476 |
| Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen | 3,54 [0,44; 28,61] | 0,75 [0,13; 4,47] | 4,72 [0,31; 72,92] | 0,2667 |

Die Ergebnisse der gepoolten Eptinezumab-Daten (100 mg + 300 mg) sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der einzelnen Dosierungen: weder in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse noch in Bezug auf unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, wurden signifikante Unterschiede zwischen den Interventionen beobachtet.

4.3.2.1.3.1.8 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich: Eptinezumab vs. Fremanezumab, AMNOG Population b

Die folgende Tabelle 4-246 stellt die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zusammenfassend dar. In allen Endpunktkategorien liegen vergleichbare Studiendaten für Eptinezumab (DELIVER) und Fremanezumab (FOCUS) vor.

Weder in der Studie DELIVER noch in der Studie FOCUS ist ein Patient verstorben.

In der Kategorie Morbidität liegen vergleichbare Daten für die Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$, sowie die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag und den Gesundheitszustand ermittelt über die VAS des EQ-5D vor. Für keinen dieser Endpunkte wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen beobachtet. In dem indirekten Vergleich sind die relevanten Morbiditätsendpunkte MBS und PGIC nicht berücksichtigt worden, da für diese Endpunkte keine Daten aus der FOCUS-Studie vorliegen.

Die Effekte von Eptinezumab und Fremanezumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten sowohl mittels HIT-6-Ergebnissen als auch auf Basis des MSQ verglichen werden. Für die 100 mg-Eptinezumab-Dosierung zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“. Dieser Vorteil wird ebenfalls für die 300 mg-Dosierung beobachtet. Für die höhere Dosierung kommen zusätzlich signifikante Vorteile für die „Einschränkung der Rollenfunktion“ und den HIT-6 dazu.

Im Bereich der unerwünschten Ereignisse wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen beobachtet. Signifikante Nachteile von Eptinezumab wurden insgesamt nicht beobachtet, es ergeben sich ausschließlich positive Effekte.

Die Sensitivitätsanalysen, in denen gepoolte Ergebnisse für Eptinezumab (100 mg + 300 mg) für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, stimmen mit den Ergebnissen der Hauptanalysen gut überein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-246: Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab vs. Fremanezumab), 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 | | | | |
| Gesamt mortalität | - | - | - | - |
| 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, Veränderung gegenüber dem Baselinewert Emotionale Funktion | 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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | 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 4-247: Ergebnisse des indirekten Vergleichs (Eptinezumab vs. Fremanezumab), 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 $\geq 50\%$ | RR = 0,92 [0,53; 1,58] | 0,7528 |
| Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 75\%$ | RR = 1,83 [0,54; 6,17] | 0,3303 |
| Kopfschmerztag/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 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Eptinezumab 100 mg+300 mg vs. Fremanezumab (Sensitivitätsanalyse) | |
|---|--|
| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] |
| | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = -1,33 [-2,87; 0,21] Hedges' g: -0,11 [-0,24; 0,02] |
| MSQ Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = 4,24 [-0,21; 8,69] Hedges' g: 0,12 [-0,01; 0,26] |
| MSQ Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = 6,69 [2,59; 10,79] Hedges' g: 0,21 [0,08; 0,34] |
| MSQ Emotionale Funktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | MD = 3,46 [-1,32; 8,24] Hedges' g: 0,09 [-0,04; 0,23] |
| Unerwünschte Ereignisse | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | RR = 2,07 [0,32; 13,47] |
| Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen | RR = 4,72 [0,31; 72,92] |
| 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 | |

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Es wurden keine Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche durchgeführt. Die Subgruppenanalysen der Studie DELIVER sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Aus diesen Subgruppenanalysen folgte keine Bewertung auf Ebene einzelner Subgruppen.

Die Subgruppenanalysen der Studie FOCUS wurden vom IQWiG als „nicht verwertbar“ eingestuft [81], Auswertungen zu einzelnen Subgruppen sind nur sehr vereinzelt und für einzelne Dosisarme in der Zusammenfassenden Dokumentation angegeben [80], eine Durchführung von aussagekräftigen Subgruppenanalysen ist auf Basis dieser vorhandenen Daten nicht möglich.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-248: RCT, die für indirekte Vergleiche herangezogen werden

| Studie | Quelle |
|---------------------------------------|---|
| Eptinezumab vs. BSC (Placebo) | |
| DELIVER | Studienbericht (CSR) [28] |
| | Studienprotokoll (CSP) [31] |
| | Statistischer Analyseplan (SAP) [39] |
| | Studienregistereinträge [64-67] |
| | Publikation: <ul style="list-style-type: none"> • 60_Ashina_2022 [60] |
| Fremanezumab vs. BSC (Placebo) | |
| FOCUS | Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss der Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 [6, 7] |
| | Modul 4 des Herstellerdossiers [99] |
| | Zusammenfassende Dokumentation zur Nutzenbewertung von Fremanezumab [80] |
| | Addendum des IQWiG zur Nutzenbewertung von Fremanezumab D-460 [81] |
| | Studienregistereinträge [96-98] |
| | Publikationen <ul style="list-style-type: none"> • 79_Ferrarai_2019 [76] • 80_Ashina_2021 [85] • 81_Ashima_2021 [86] • 82_Pazdera_2021 [87] • 85_Spierings_2021 [90] • 86_Spierings_2021 [91] |

Die Publikation der DELIVER-Studie und die Publikationen der FOCUS-Studie wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da keine Veröffentlichung von Daten der AMNOG Population b erfolgte. Auch die Studienregistereinträge beinhalten keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-249: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-250: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-251: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-252: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-253: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-254: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Eptinezumab werden die randomisierten kontrollierten Phase-IIIb-Studie DELIVER (Eptinezumab) und FOCUS (Fremanezumab) herangezogen. In die Studien wurden Patienten eingeschlossen, die auf 2–4 andere Migräneprophylaxen versagt haben, für die Nutzenbewertung wurde die Teilpopulation ausgewertet, die in Bezug auf die Vortherapien die Kriterien für Patientenpopulation b erfüllten: AMNOG Population b (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.4).

DELIVER ist eine direkt vergleichende RCT, in der Eptinezumab mit BSC verglichen wird, dies entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Fragestellung b2 (Abschnitt 4.2.1). Als RCT entspricht DELIVER nach § 5 Abs. 6 Satz 4 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA der Evidenzstufe Ib [2]. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2) und es wurden patientenrelevante und valide Endpunkte erhoben (Abschnitt 4.2.5.2.2). Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Ergebnisse aus der Studie DELIVER lassen somit Aussagen von hoher Aussagesicherheit zu und es lässt sich maximal ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Auf Basis der Studie DELIVER war die Durchführung indirekter Vergleiche gegenüber anderen CGRP-Antagonisten möglich. Aus den möglichen Komparatoren Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab wurde Fremanezumab gewählt und ein entsprechender indirekter Vergleich durchgeführt. Dieser Vergleich wurde ebenfalls basierend auf validen, patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt und liefert wissenschaftliche Daten zur Beantwortung der Fragestellung b1 (Abschnitt 4.2.1). Es wurden für indirekte Vergleiche ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien der Evidenzstufe Ib herangezogen: DELIVER (Eptinezumab) und FOCUS (Fremanezumab). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Aufgrund der grundsätzlich niedrigeren Aussagekraft von indirekten Vergleichen und dem Vorliegen von nur einer Studie pro Vergleichsarm können auf Basis dieser Evidenz maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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 [29] und PROMISE-2 [30] 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 [73]. Der medizinische Nutzen von Eptinezumab ist damit nachgewiesen. Auch Patienten mit chronischer Migräne sowie Patienten mit chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauchskopfschmerz, die besonders schwer zu therapieren sind und somit einen besonders hohen Leidensdruck haben [68], wurden in die Studie PROMISE-2 eingeschlossen (40,2 % der Patienten) [30]. Durch die intravenöse Formulierung wird eine Bioverfügbarkeit von 100 % und ein maximaler Plasmaspiegel bereits zum Ende der Infusion (nach ca. 30 min) erreicht [35]. Die auf Basis dieser Eigenschaften postulierte hohe Geschwindigkeit des Wirksamkeitseintritts wurde in der Studie RELIEF untersucht und bestätigt [35].

Für die frühe Nutzenbewertung betrachtet der G-BA das zugelassene Anwendungsgebiet unter Abgrenzung von zwei separaten Patientenpopulationen: Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe geeignet sind (Patientenpopulation a), und Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe geeignet sind (Patientenpopulation b). Eptinezumab als Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der CGRP-Antagonisten wird von Lundbeck in der praktischen Versorgung maßgeblich für Patientenpopulation b gesehen. Diesen Patienten kann mit konventioneller Therapie nicht mehr geholfen werden, die Patienten sind schon viele Jahre an Migräne erkrankt und von ihrer Krankheit schwer betroffen. Patienten mit Therapieversagen auf 2 – 4 Vortherapien wurden in der Eptinezumab-Studie DELIVER untersucht, die für die vorliegende Nutzenbewertung von Eptinezumab herangezogen wird. Entsprechend der Festlegung des G-BA und unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontextes wird die Teilpopulation der Studie ausgewertet und herangezogen, die auf mindestens zwei der

Therapien Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramid und Amitriptylin nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Die schwere Symptomatik dieser Patienten spiegelt sich in den Baseline-Charakteristika der Studie DELIVER wider: Die bewertungsrelevanten Patienten („AMNOG Population b“) sind im Mittel seit 16,7 – 18,4 Jahren erkrankt und leiden fast jeden zweiten Tag an Migräne (im Mittel 13,7 – 13,9 Migränetage pro Monat). Die Beeinträchtigung durch Kopfschmerz in einem schweren Ausmaß („*severe impact*“) wird direkt in einem HIT-6-Score von ≥ 60 abgebildet [14]: Der beobachtete mittlere Baselinewert rangierte zwischen 66,3 und 66,6 Punkten in den drei Behandlungsarmen der Studie DELIVER.

Im Folgenden werden die Studienergebnisse und der resultierende Zusatznutzen für Patientenpopulation b getrennt für zwei unterschiedliche Fragestellungen beschrieben:

1. **Fragestellung b1:** Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab basierend auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher unter Berücksichtigung der Studien DELIVER und FOCUS (über den Brückenkomparator BSC)⁴⁴
2. **Fragestellung b2:** Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber BSC basierend auf der DELIVER-Studie⁴⁵

Aus der Studie DELIVER liegen Ergebnisse jeweils für die Eptinezumab-Dosierungen von 100 mg und 300 mg vor, sowie jeweils für die Zeiträume Woche 1 – 12 und Woche 13 – 24 (für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität). Der Zusatznutzen wird primär auf Basis der Ergebnisse der 100 mg-Dosierung und den Ergebnissen für Woche 1 – 12 abgeleitet, die weiteren Daten werden unterstützend herangezogen. Dieser Fokus begründet sich auf den Angaben der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels: Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht werden [5]. Die Ergebnisse der höheren 300 mg-Dosierung sind zusätzlich dargestellt, da diese ebenfalls von der Zulassung umfasst sind. Da einige Patienten auch von dieser Dosierung profitieren können, soll nach den ersten 12 Wochen Therapie bei Notwendigkeit diese höhere Dosierung gewählt werden [5].

Alle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der DELIVER-Studie (beide zugelassene Dosierungen, beide Beobachtungsintervalle) sind in Abschnitt 4.3.1 des vorliegenden Dossiers vollständig abgebildet und in Abschnitt 4.3.1.3.1.17 tabellarisch zusammengefasst. Für den indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab ist zudem einzig die Zugrundelegung der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sachgerecht, da nur für diesen Behandlungszeitraum bewertungsrelevante Daten aus der Fremanezumab-Studie FOCUS vorliegen.

⁴⁴ Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA für die Nutzenbewertung von Eptinezumab für Patientenpopulation b festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Erenumab *oder* Galcanezumab *oder* Fremanezumab) [1].

⁴⁵ Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA für die Nutzenbewertungen von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab für Patientenpopulation b festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie [6, 7, 9-12].

4.4.2.1 Fragestellung b1 (Zusatznutzen von Eptinezumab vs. Fremanezumab)

Für Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen (Patientenpopulation b), hat der G-BA Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Wenn – wie in diesem Fall – mehrere Wirkstoffe gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind, kann nach § 6 Abs. 4 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden [2]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde von den möglichen Alternativen Fremanezumab als Vergleichstherapie gewählt.

Die Auswahl von Fremanezumab als Komparator für die Nutzenbewertung von Eptinezumab erfolgte nach wissenschaftlichen Kriterien (für detaillierte Ausführungen s. Abschnitt 4.3.2.1.0). Von den möglichen Vergleichsstudien ist die Fremanezumab-Studie FOCUS der Studie DELIVER am ähnlichsten: die Studien schließen beide ein Patientenkollektiv ein, das auf 2 – 4 vorherige Migräneprophylaxen versagt hat, es sind sowohl Patienten mit episodischer Migräne als auch chronischer Migräne eingeschlossen, es erfolgt eine Endpunkterhebung über 12 Wochen nach Beginn der Behandlung und die Endpunkte sind vergleichbar operationalisiert. Zudem liegt für den Vergleich mit Fremanezumab die größte Anzahl vergleichbarer Endpunkte vor. Aus beiden Studien wurde die Teilpopulation für die Bewertung herangezogen, die auf ≥ 2 der Therapien Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin versagt hat (→ AMNOG Population b).

Die indirekten Vergleiche wurden nach der Bucher-Methode berechnet. Die Ergebnisse der Berechnungen und der daraus abgeleitete Zusatznutzen sind in der folgenden Tabelle 4-255 angegeben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-255: Eptinezumab (DELIVER) vs. Fremanezumab (FOCUS); Ergebnisse der indirekten Vergleiche, AMNOG Population b

| | Eptinezumab 100 mg vs. Fremanezumab ^a | | Eptinezumab 300 mg vs. Fremanezumab ^a | | Resultierender Zusatznutzen |
|--|--|--|--|--|--|
| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] | p- Wert Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte) | Effektschätzer [95 % KI] | p- Wert Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte) | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamt mortalität | - | - | - | - | 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 | RR = 0,98 [0,56; 1,7] | 0,9399 | Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt. |
| 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] | 0,1831 Hedges' g: 0,10 [-0,05; 0,26] | MD = 0,47 [-0,63; 1,57] | 0,4028 Hedges' g: 0,07 [-0,09; 0,22] | 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] | MD = 3,08 [-1,12; 7,28] | 0,1510 Hedges' g: 0,11 [-0,04; 0,27] | 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] | MD = -2,13 [-3,82; -0,44] | 0,0133 Hedges' g: -0,19 [-0,35; -0,04] | Ein Zusatznutzen/geringerer Nutzen ist nicht belegt. |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | Eptinezumab 100 mg vs. Fremanezumab ^a | | Eptinezumab 300 mg vs. Fremanezumab ^a | | Resultierender Zusatznutzen |
|---|--|--|--|--|--|
| Endpunkt | Effektschätzer [95 % KI] | p- Wert Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte) | Effektschätzer [95 % KI] | p- Wert Hedges' g (kontinuierliche Endpunkte) | |
| MSQ Einschränkung der Rollenfunktion | MD = 2,24 [-2,54; 7,02] | 0,3582 Hedges' g: 0,07 [-0,08; 0,23] | MD = 6,04 [1,31; 10,77] | 0,0123 Hedges' g: 0,20 [0,04; 0,35] | 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] | MD = 7,79 [3,41; 12,17] | 0,0005 Hedges' g: 0,27 [0,12; 0,43] | |
| MSQ Emotionale Funktion | MD = 2,16 [-3,01; 7,33] | 0,4128 Hedges' g: 0,07 [-0,09; 0,22] | MD = 4,66 [-0,45; 9,77] | 0,0738 Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,3] | |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | RR = 1,49 [0,21; 10,76] | 0,6911 | RR = 2,69 [0,39; 18,61] | 0,3170 | Kein größerer/geringerer Schaden belegt |
| Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen | RR = 1,35 [0,05; 35,87] | 0,8584 | RR = 9,36 [0,61; 144,52] | 0,1093 | Kein größerer/geringerer Schaden belegt |
| ^a 225 mg monatlich + 675 mg vierteljährlich, gepoolt EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des Lebensqualitätsmessinstruments der EuroQoL-Gruppe; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire | | | | | |

Die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab wird zunächst getrennt nach den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse vorgenommen. Maßgebliche Grundlage sind dabei die Studienergebnisse, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden können. Im Anschluss erfolgt eine Zusammenfassung des Zusatznutzens über alle Endpunkte für Patientenpopulation b, Fragestellung b1.

4.4.2.1.1 Mortalität

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

4.4.2.1.2 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.

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 Kopfschmerztag (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 in Tabelle 4-255 dargestellten Endpunkten sind für Eptinezumab aus der Studie DELIVER Ergebnisse der patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte PGIC und MBS verfügbar, zu denen keine Vergleichsdaten für Fremanezumab vorliegen.

4.4.2.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ liegen vergleichbare Daten für den HIT-6 und den MSQ v2.1 (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 einem signifikanten Vorteil der 100 mg-Dosierung im Bereich „Verhinderung der Rollenfunktion“. Aus dem Gesamtbild lässt sich im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

4.4.2.1.4 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 [6]. Dies hatte keine Konsequenzen für die Gesamtbewertung des G-BA [6, 7]. Für Eptinezumab wurden spezifische unerwünschte Ereignisse im Studienbericht von DELIVER prädefiniert und gemäß Dossievorlage ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.1.16). Zusätzlich wurden alle unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei mehr als 10 Patienten aufgetreten sind, ausgewertet (Abschnitt 4.3.1.3.1.15). 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.

4.4.2.1.5 Zusammenfassendes Ergebnis zum Zusatznutzen (Fragestellung b1)

Insgesamt ergeben sich im berechneten indirekten Vergleich in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Eptinezumab. Die beiden Behandlungsalternativen 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 ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet werden (Fragestellung b2, s. 4.4.2.2).

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 ergibt somit einen Zusatznutzen von Eptinezumab, eine Quantifizierung lässt die wissenschaftliche Datengrundlage jedoch nicht zu, da die klinische Relevanz des Effektes nicht belegt ist.

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

4.4.2.2 Fragestellung b2 (Zusatznutzen von Eptinezumab vs. BSC)

Um eine einheitliche Bewertung von Wirkstoffen derselben Wirkstoffklasse zu gewährleisten, wurde neben dem Vergleich gegenüber der aktuell vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 4.4.2.1) zusätzlich ein Vergleich gegenüber BSC durchgeführt, da BSC als Komparator für die Nutzenbewertungen von Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460) in derselben Patientenpopulation festgelegt wurde [7, 9, 10].

Tabelle 4-256 stellt die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Eptinezumab vs. BSC (Placebo) (DELIVER-Studie) für die empfohlene Dosierung (100 mg) dar (beide Zeitintervalle), sowie den Zusatznutzen, der aus den Studienergebnissen für das erste Beobachtungsintervall (Woche 1 – 12) resultiert. Die Angaben in Tabelle 4-256 sind aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf eine Dosierung reduziert, die entsprechenden Ergebnisse der 300 mg-Dosierung sind in Tabelle 4-257 im Anschluss an die Diskussion des Zusatznutzens dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-256: 100 mg Eptinezumab vs. BSC; 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 | <u>Woche 1 – 12</u> MD = -2,8 [-3,5; -2,0]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,79; -0,46] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = - 3,1 [-3,9; -2,3]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,82; -0,49] | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | 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]; 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]; 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 | |
| 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] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -2,0 [-2,6; -1,3]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,68; -0,35] | |
| 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] | |
| Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung (Prozentualer Anteil) | | Eptinezumab 100 mg: 26,1 BSC (Placebo): 43,7 p < 0,0001 | | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat | | <u>Woche 1 – 12</u> MD = -2,6 [-3,2; -1,9]; p < 0,0001 | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,0 [-3,7; -2,3]; p < 0,0001 | Ergänzend dargestellt |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Zusatznutzen |
|--|--|---|--|--|
| | | Hedges' g: -0,7 [-0,82; -0,49] | Hedges' g: -0,7 [-0,85; -0,51] | |
| Kopfschmerztage/ 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] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,2 [-3,9; -2,4]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,83; -0,49] | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | 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]; 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]; p < 0,0001 | |
| | Reduktion um 100 % | <u>Woche 1 – 12</u> Eptinezumab 100 mg: 4,3 BSC (Placebo): 1,2 p = 0,0200 | <u>Woche 13 – 24</u> Eptinezumab 100 mg: 9,3 BSC (Placebo): 3,3 p = 0,0032 | |
| 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] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -2,0 [-2,7; -1,4]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,68; -0,35] | |
| 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] | |
| 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] | Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen |
| 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] | <u>Woche 24</u> MD = -1,0 [-1,1; -0,78]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,9 [-1,1; -0,72] | Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen |
| 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] | Zusatznutzen nicht quantifizierbar |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Zusatznutzen |
|---|--|---|---|---|
| | Responder \geq 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 | |
| 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] | <u>Woche 24</u> MD = -5,0 [-6,3; -3,7]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,82; -0,47] | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | Responder \geq 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 | |
| | Responder \geq 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] ^e ; 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] | <u>Woche 24</u> MD = 15,2 [11,7; 18,7]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,58; 0,92] ^e | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | Responder \geq 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 | |
| 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] | <u>Woche 24</u> MD = 12,9 [9,68; 16,2]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,51; 0,86] ^e | |
| | Responder \geq 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] ^e 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] | <u>Woche 24</u> MD = 14,0 [10,3; 17,7]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,49; 0,83] | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI] | | Zusatznutzen |
|--|----------------------------|--|---|---|
| | Responder \geq 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 | |
| Sicherheit/Verträglichkeit^c | | | | |
| 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 | | Ergänzend dargestellt |
| 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 | | Kein größerer/geringerer Schaden belegt |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | | - ^a | | Kein größerer/geringerer Schaden belegt |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI-Gesamtrate) | | <u>Woche 1 – 24</u> RR = 1,1 [0,6; 2,1]; p = 0,7060 | | Kein größerer/geringerer Schaden belegt |
| ^a 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] (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.15). 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 | | | | |

Die Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab wird im Folgenden zunächst getrennt nach den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse vorgenommen. Die einzelnen Bewertungen werden am Ende zu einem Gesamtfazit für Patientenpopulation b, Fragestellung b2 zusammengefasst. Die wesentliche Bewertungsgrundlage stellt die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar, zusätzlich werden für ergänzende Diskussionen auch die Methodik des IQWiG sowie Einschätzungen des G-BA in vergangenen Bewertungsverfahren herangezogen.

4.4.2.2.1 Mortalität

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

4.4.2.2.2 Morbidität

Monatliche Migränetage

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 [8]. Der beträchtliche Vorteil spiegelt sich auch in den Responderanalysen wider (Reduktion um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% gegenüber Baseline). 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 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 Verbesserungen, die der G-BA in der Vergangenheit als beträchtlichen Zusatznutzen bewertet hat [6, 7, 9-12]. 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 $\geq 75\%$ Reduktion der monatlichen Migränetage“ ableiten: RR = 7,90 [3,44; 18,1], $p < 0,0001$. Zusätzlich ergibt sich auch 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.

Weitere Endpunkte, die die Häufigkeit der Migräne/Kopfschmerzen erfassen

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], $p < 0,0001$), Kopfschmerztage/Monat (Veränderung gegenüber dem Baselinewert: MD = -2,7 [-3,4; -1,9]; $p < 0,0001$) und Kopfschmerzepisoden/Monat (-1,9 [-2,5; -1,3]; $p < 0,0001$).

Ergänzende Endpunkte zur Charakterisierung der Migräne-/Kopfschmerzsymptomatik

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 Migräneattacke 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]).

Most Bothersome Symptom (MBS)

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 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.

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Das Bild einer konsistenten Verbesserung der gesamten Krankheitssymptomatik wird durch den Endpunkt PGIC ergänzt, über den die Patienten die Verbesserung ihres Krankheitszustandes insgesamt berichten. 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.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

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 Responseschwelle⁴⁶ 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.

⁴⁶ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der VAS des EQ-5D.

4.4.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Headache Impact Test (HIT-6)

Der HIT-6 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument, mit dem die Belastung der Patienten durch den Kopfschmerz erfasst wird [13-18]. Die Patienten hatten zu Beginn der Studie im Mittel Werte von 66,3 bis 66,6 und wiesen damit eine schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (≥ 60 Punkte) auf [14]. 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 [6, 7].

Zusätzlich zur Veränderung gegenüber dem Baselinewert wurden Responderanalysen durchgeführt. Dafür wurde einmal eine Verbesserung von ≥ 5 Punkten (prädefiniert) und einmal eine Verbesserung von $\geq 6,3$ Punkten als Responseschwelle⁴⁷ 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.

Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)

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 durchgeführt⁴⁸, welche den

⁴⁷ Entspricht 15 % der Skalenspannweite des HIT-6.

⁴⁸ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Einschränkung der Rollenfunktion“.

klinisch relevanten Effekt und beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt: RR = 1,31 [1,13; 1,51]; $p < 0,001$.

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 Punkte⁴⁹) 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 Punkte⁵⁰) 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.

4.4.2.2.4 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.⁵¹

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.

⁴⁹ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Verhinderung der Rollenfunktion“.

⁵⁰ Entspricht 15 % der Skalenspannweite der MSQ-Subskala „Emotionale Funktion“.

⁵¹ 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.

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren im Studienprotokoll prädefiniert: Gesamtrate AESI, Kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse, Ereignisse, die potenziell mit der Infusion der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, Hepatische Ereignisse, Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen, Krampfanfälle, Suizidgedanken und suizidales Verhalten. AESI sind 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.

4.4.2.2.5 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 (Tabelle 4-256 in Verbindung mit Tabelle 4-257): Es ergibt sich beispielsweise für 300 mg Eptinezumab ein klinisch relevanter Effekt 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 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 100 mg-Dosierung werden konsistent durch die Daten der 300 mg Dosierung und des zweiten Beobachtungsintervalls 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 (Abschnitt 4.4.1), so dass der Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit eines „Hinweises“ abgeleitet wird.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-257: 300 mg Eptinezumab vs. BSC; Ergebnisse nach Endpunkten, AMNOG Population b

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI], 300 mg Eptinezumab vs. BSC | | Resultierender 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 | <u>Woche 1 – 12</u> MD = -3,2 [-3,9; -2,5]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,89; -0,56] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,7 [-4,5; -2,9]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,95; -0,62] | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | Reduktion um ≥ 50 % | <u>Woche 1 – 12</u> RR = 3,74 [2,71; 5,14]; p < 0,0001 | <u>Woche 13 – 24</u> RR = 2,51 ^c [1,99; 3,16]; p < 0,0001 | |
| | Reduktion um ≥ 75 % | <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]; p < 0,0001 | |
| | Reduktion um 100 % | <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 | |
| Migräneattacken/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert | | <u>Woche 1 – 12</u> MD = -2,1 [-2,7; -1,6]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [-0,78; -0,45] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -2,4 [-3,0; -1,7]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,79; -0,45] | |
| Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil) | | <u>Woche 1 – 12</u> MD = -10,9 [-15; -7,2]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,65; -0,32] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -9,8 [-14; -5,8]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,4 [-0,57; -0,24] | |
| Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung (Prozentualer Anteil) | | Eptinezumab 300 mg: 24,7 BSC (Placebo): 43,7 p < 0,0001 | | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI], 300 mg Eptinezumab vs. BSC | | Resultierender Zusatznutzen |
|--|--|---|--|--|
| Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat | | <u>Woche 1 – 12</u> MD = -3,0 [-3,7; -2,3] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,92; -0,59] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,5 [-4,3; -2,8] p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,97; -0,64] | Ergänzend dargestellt |
| Kopfschmerztag/ Monat | Veränderung gegenüber dem Baselinewert | <u>Woche 1 – 12</u> MD = -3,0 [-3,7; -2,3]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,84; -0,51] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -3,7 [-4,4; -2,9]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,93; -0,60] | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | Reduktion um ≥ 50 % | <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]; p < 0,0001 | |
| | Reduktion um ≥ 75 % | <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]; p < 0,0001 | |
| | Reduktion um 100 % | <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 = -2,1 [-2,7; -1,5]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,74; -0,42] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -2,3 [-3,0; -1,7]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,6 [-0,75; -0,42] | |
| Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität (Prozentualer Anteil) | | <u>Woche 1 – 12</u> MD = -10,5 [-14; -6,9]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,65; -0,32] | <u>Woche 13 – 24</u> MD = -9,7 [-14; -5,7]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,5 [-0,57; -0,24] | |
| MBS-Score (Most Bothersome Symptom) | | <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] | Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen |
| PGIC (Patient Global Impression of Change) | | <u>Woche 12</u> MD = -1,1 [-1,3; -0,93]; p < 0,0001 Hedges' g: -1,0 [-1,2; -0,84] | <u>Woche 24</u> MD = -1,1 [-1,3; -0,91]; p < 0,0001 Hedges' g: -1,0 [-1,2; -0,84] | Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI], 300 mg Eptinezumab vs. BSC | | Resultierender Zusatznutzen |
|---|--|---|---|--|
| EQ-5D VAS (Gesundheitszustand) | Veränderung gegenüber dem Baselinewert | <u>Woche 12</u> MD = 7,3 [4,30; 10,3]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,4 [0,24; 0,57] | <u>Woche 24</u> MD = 7,8 [4,91; 10,7]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,5 [0,29; 0,63] | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen |
| | Responder ≥ 15 Punkte | <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 = -5,5 [-6,8; -4,2]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,7 [-0,89; -0,55] | <u>Woche 24</u> MD = -6,1 [-7,4; -4,7]; p < 0,0001 Hedges' g: -0,8 [-0,95; -0,61] | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| | Responder ≥ 5 Punkte | <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 = 1,81 [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 = 15,1 [11,7; 18,5]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,57; 0,90] | <u>Woche 24</u> MD = 15,2 [11,7; 18,6]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,58; 0,92] | Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen |
| | Responder ≥ 15 Punkte | <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 | |
| MSQ Verhinderung der Rollenfunktion | Veränderung gegenüber dem Baselinewert | <u>Woche 12</u> MD = 13,6 [10,4; 16,8]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,54; 0,88] | <u>Woche 24</u> MD = 13,3 [10,1; 16,5]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,54; 0,88] | |
| | Responder ≥ 15 Punkte | <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 = 13,8 [10,2; 17,4]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,6 [0,47; 0,81] | <u>Woche 24</u> MD = 14,1 [10,5; 17,7]; p < 0,0001 Hedges' g: 0,7 [0,50; 0,84] | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| Endpunktkategorie/Endpunkt | | Ergebnis [95%-KI], 300 mg Eptinezumab vs. BSC | | Resultierender Zusatznutzen |
|--|----------------------------|---|---|--|
| | Responder \geq 15 Punkte | <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 = 0,7719 <i>Sensitivitätsanalyse (ohne PT „Migräne“)</i> RR = 1,0 [0,8; 1,3]; p = 0,7076 | | Kein größerer/geringerer Schaden belegt |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | | <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 | | Kein größerer/geringerer Schaden belegt |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | | <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 | | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren größeren Schaden, keine Herabstufung des Zusatznutzens. |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI-Gesamtrate) | | <u>Woche 1 – 24</u> RR = 1,2 [0,6; 2,3]; p = 0,4961 | | Kein größerer/geringerer Schaden belegt |
| 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 | | | | |

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-258: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen | Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. |
| c) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen | b1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen b2) Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen (Patientenpopulation b) wurde eine RCT mit Eptinezumab identifiziert, die einen direkten Vergleich gegenüber BSC darstellt (Fragestellung b2). Für Fragestellung b1 (Vergleich gegenüber Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab) lag zwar keine direkt vergleichende RCT vor, zur Bewertung des Zusatznutzens ist jedoch die Durchführung indirekter Vergleiche möglich.

Die Studie DELIVER wurde eigens für den Nachweis des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber BSC in der Patientengruppe b konzipiert, d. h. für Patienten, die auf mindestens zwei in Deutschland zugelassene medikamentöse Therapien zur Migräneprophylaxe versagt haben. DELIVER kann den Zusatznutzen in einem direkten Vergleich jedoch nur für Fragestellung b2 (Vergleich mit BSC) zeigen und nicht gegenüber der neu vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab, so dass ein Zusatznutzen gegenüber diesen Wirkstoffen nur über einen indirekten Vergleich gezeigt werden kann.

Relevante Daten für Patientengruppe b liegen auch für die möglichen Komparatoren in Fragestellung b1 Erenumab oder Galcanezumab und Fremanezumab vor und haben für alle diese Wirkstoffe zu einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC geführt, ähnlich wie er auch für Eptinezumab gezeigt werden konnte (Abschnitt 4.4.2). Dementsprechend liegen Daten aus hochwertigen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten gegenüber einem gemeinsamen Brückenkomparator und zu einer vergleichbaren Patientenpopulation vor. Damit sind die Voraussetzungen für einen indirekten Vergleich gegeben.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005⁵², Molenberghs 2010⁵³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

⁵² Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

⁵³ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006⁵⁴) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006⁵⁵) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

⁵⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

⁵⁵ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch, Verfahrensnummer 2020-B-231 [VERTRAULICH].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe)). [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669.pdf.
5. Lundbeck (2022): Fachinformation zu Eptinezumab (VYEPTI); SmPC, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Stand: Juli 2022]. [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.
13. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Jr., Garber WH, Batenhorst A, et al. (2003): A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 12(8):963-74.
14. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M (2011): Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia : an international journal of headache; 31(3):357-67.
15. Smelt AF, Assendelft WJ, Terwee CB, Ferrari MD, Blom JW (2014): What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. Cephalalgia : an international journal of headache; 34(1):29-36.
16. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M (2014): Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. Health Qual Life Outcomes; 12:117.
17. Houts CR, Wirth RJ, McGinley JS, Gwaltney C, Kassel E, Snapinn S, et al. (2020): Content Validity of HIT-6 as a Measure of Headache Impact in People With Migraine: A Narrative Review. Headache; 60(1):28-39.
18. Houts CR, Wirth RJ, McGinley JS, Cady R, Lipton RB (2020): Determining Thresholds for Meaningful Change for the Headache Impact Test (HIT-6) Total and Item-Specific Scores in Chronic Migraine. Headache; 60(9):2003-13.
19. Novartis Pharma GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Erenumab (Aimovig®); Modul 4A. [Zugriff: 22.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4667/2021_04_28_Modul4A_Erenumab.pdf.
20. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (letzte Änderung August 2019)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
21. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. (2020): Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of

- preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 40(10):1026-44.
22. European Medicines Agency (EMA) (2007): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 802; Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3087/2019-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Fremanezumab-D-460.pdf.
 24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 717; Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 27.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2734/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab-D-407.pdf.
 25. Diener H-C, May A (2019): Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. . [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.dmgk.de/files/dmgk.de/Empfehlungen/030057_LL_CGRP_Addendum%20Migraene_2019_20.1.2020.pdf.
 26. International Headache Society (IHS) (2018): Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 38(1):1-211.
 27. International Headache Society (IHS) (2018): International Classification of Headache Diseases, Version 3 (ICHD-3). [Zugriff: 05.04.2020]. URL: <https://ichd-3.org/de/1-migrane/>.
 28. Lundbeck (2021): Studienbericht der Studie DELIVER [VERTRAULICH].
 29. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. (2020): Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia : an international journal of headache*; 40(3):241-54.
 30. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. (2020): Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*; 94(13):e1365-e77.
 31. Lundbeck (2020): Studienprotokoll (CSP) der Studie DELIVER [VERTRAULICH].
 32. Dodick DW, Gottschalk C, Cady R, Hirman J, Smith J, Snapinn S (2020): Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. *Headache*; 60(10):2220-31.
 33. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. (2017): Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 37(5):470-85.
 34. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF (2014): Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*; 20(1):22-33.
 35. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, Ailani J, Ettrup A, Krog Josiassen M, et al. (2021): Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. *Jama*; 325(23):2348-56.

36. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. (2018): Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 38(5):815-32.
37. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, McGill L, Hirman J, Cady R (2021): Patient-identified most bothersome symptom in preventive migraine treatment with eptinezumab: A novel patient-centered outcome. *Headache*; 61(5):766-76.
38. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Migraine: Developing Drugs for Acute Treatment; Guidance for Industry. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: <https://www.fda.gov/media/89829/download>.
39. Lundbeck (2021): Statistischer Analyseplan (SAP) der Studie DELIVER [VERTRAULICH].
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 16.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre) [Zugriff: 16.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon. [Zugriff: 16.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung). [Zugriff: 18.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7739/2021-08-05_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-594_TrG.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4858/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-616_BAnz.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) [Zugriff:

- 19.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4767/2021-04-01_AM-RL-XII_Durvalumab_nAWG_D-589_BAnz.pdf.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom) [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4534/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_BAnz.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6933/2020-10-15_AM-RL-XII_Venetoclax_D-533_TrG.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung). [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4361/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_BAnz.pdf.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, in Kombination mit einem Aromatasehemmer). [Zugriff: 29.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3862/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_BAnz.pdf.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) [Zugriff: 15.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
51. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, Devellis RF (2006): Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol*; 59(4):374-80.
52. Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS (2008): Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. *J Clin Neurol*; 4(4):158-63.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung; Erenumab; D-407. [Zugriff: 12.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-411/2019-03-11_Wortprotokoll_Erenumab_D-407.pdf.
54. Houts CR, McGinley JS, Wirth RJ, Cady R, Lipton RB (2021): Reliability and validity of the 6-item Headache Impact Test in chronic migraine from the PROMISE-2 study.

- Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation:931-43.
55. Bao J, Ma M, Dong S, Gao L, Li C, Cui C, et al. (2020): Early Age of Migraine Onset is Independently Related to Cognitive Decline and Symptoms of Depression Affect Quality of Life. *Curr Neurovasc Res*; 17(2):177-87.
 56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4076/2020-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-596.pdf.
 57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Inotersen. [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf.
 58. Food and Drug Administration (FDA) (2012): Guidance for Industry; Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials. [Zugriff: 15.09.2021]. URL: <https://www.fda.gov/media/79482/download>.
 59. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*; 50(6):683-91.
 60. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, et al. (2022): Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet; Neurology*. 21(7):597-607.
 61. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. (2014): Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*; 13(11):1100-7.
 62. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. (2019): Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 39(9):1075-85.
 63. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. (2020): Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *The journal of headache and pain*; 21(1):120.
 64. Lundbeck (2020): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Patients That Are Not Helped by Previous Preventive Treatments (DELIVER); [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov). [Zugriff: 30.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04418765?term=eptinezumab+DELIVER&draw=2&rank=1>.
 65. Lundbeck (2020): Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior

- preventive treatments; EU-CTR-Eintrag für DELIVER. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004497-25/DE>.
66. Lundbeck (2020): 18898A - ICTRP, DELIVER, EUCTR ; Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior preventive treatments (EUCTR2019-004497-25). Stand des Eintrags: 25 August 2020. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004497-25
67. Lundbeck (2020): 18898A - ICTRP, DELIVER, CTgov; Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study With an Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Patients With Unsuccessful Prior Preventive Treatments (NCT04418765). Stand des Eintrags: 28 March 2022. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04418765>
68. Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al., Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2018 (verlängert im November 2020)): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie; Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0571_S1_Migraene-Therapie_2020-12.pdf.
69. abbvie (2009): BOTOX 50/100/200 Allergen-Einheiten; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
70. European Medicines Agency (EMA) (2018): EPAR - Public Assessment Report; Erenumab; Aimovig. [Zugriff: 01.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf.
71. European Medicines Agency (EMA) (2019): EPAR - Public Assessment Report; Galcanezumab; Emgality. [Zugriff: 02.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf.
72. European Medicines Agency (EMA) (2019): EPAR - Public Assessment Report; Fremanezumab; Ajovy. [Zugriff: 02.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
73. European Medicines Agency (EMA) (2022): European Public Assessment Report (EPAR) zu Vyepiti (Eptinezumab). [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyepiti-epar-public-assessment-report_en.pdf.
74. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2018): Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*; 392(10161):2280-7.
75. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. (2020): Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*; 19(10):814-25.

76. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. (2019): Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*; 394(10203):1030-40.
77. Lilly Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Galcanezumab (Emgality®), Modul 4A. [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3016/2019-04-01_Modul4A_Galcanezumab.pdf.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 787; Galcanezumab (Migräne); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 11.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Galcanezumab_D-445.pdf.
79. Loder E, Burch R, Rizzoli P (2012): The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*; 52(6):930-45.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation zum Nutzenbewertungsverfahren von Fremanezumab D-460. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6316/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_ZD.pdf.
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 827; Fremanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-44. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3191/2019-11-07_Addendum-IQWiG_Fremanezumab_D-460.pdf.
82. Novartis Pharma (2018): Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
83. Lilly Deutschland GmbH (2018): Emgality®; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 29.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. Teva GmbH (2019): AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
85. Ashina M, Cohen JM, Gandhi SK, Du E (2021): Reduction in the severity and duration of headache following fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine. *Headache*; 61(6):916-26.
86. Ashina M, Cohen JM, Galic M, Campos VR, Barash S, Ning X, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *The journal of headache and pain*; 22(1):68.
87. Pazdera L, Cohen JM, Ning X, Campos VR, Yang R, Pozo-Rosich P (2021): Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 41(10):1075-88.
88. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*; 61(7):1092-101.

89. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*; 61(7):1102-11.
90. Spierings ELH, Kärppä M, Ning X, Cohen JM, Campos VR, Yang R, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and inadequate response to prior preventive treatment: subgroup analyses by country of a randomized, placebo-controlled trial. *The journal of headache and pain*; 22(1):26.
91. Spierings ELH, Ning X, Ramirez Campos V, Cohen JM, Barash S, Buse DC (2021): Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study. *Headache*; 61(9):1376-86.
92. VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME (2018): Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology*; 91(12):e1152-e65.
93. Lampl C, Rapoport AM, Cohen JM, Barash S, Ramirez Campos V, Seminerio MJ, et al. (2022): Efficacy and quality-of-life improvements with fremanezumab treatment in patients with difficult-to-treat migraine with associated neurological dysfunction. *Eur J Neurol*; 29(7):2129-37.
94. Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, Ning X, Janka L, Campos VR, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥ 60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *The journal of headache and pain*; 22(1):141.
95. MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM, Cohen JM, Barash S, Campos VR, Galic M, et al. (2021): Impact of age and sex on the efficacy of fremanezumab in patients with difficult-to-treat migraine: results of the randomized, placebo-controlled, phase 3b FOCUS study. *The journal of headache and pain*; 22(1):152.
96. Teva (2017): TV48125-CNS-30068; 2017-002441-30 - An Efficacy and Safety Study of Fremanezumab in Adults With Migraine (NCT03308968). [Zugriff: 01.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308968>
97. Teva (2017): TV48125-CNS-30068 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments (2017-002441-30). [Zugriff: 01.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002441-30
98. Teva (2017): 2017-002441-30;TV48125-CNS-30068 - ICTRP; FOCUS; A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments (NCT03308968). Stand des Eintrags: 15 November 2021. [Zugriff: 01.07.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03308968>
99. Teva GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Fremanezumab (AJOVY®); Modul 4A. [Zugriff: 21.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3085/8fd4b0d25da2275e9a976341c4cca4f3/2019-05-15_Modul4A_Fremanezumab.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ⁵⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

⁵⁶ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Eptinezumab**

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 29.06.2022 | |
| Zeitsegment | 1974 bis 28. Juni 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – “Strategy minimizing differences between sensitivity and specificity” | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp eptinezumab/ | 369 |
| 2 | eptinezumab.mp. | 395 |
| 3 | ALD403.mp. | 43 |
| 4 | vyepti.mp. | 17 |
| 5 | Lu-AG09221.mp. | 0 |
| 6 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 | 409 |
| 7 | random:..tw. | 1804151 |
| 8 | placebo:..mp. | 496686 |
| 9 | double-blind:..tw. | 231242 |
| 10 | 7 OR 8 OR 9 | 2072638 |
| 11 | 6 AND 10 | 231 |

| | | |
|--|---|-----------------|
| Datenbankname | Medline | |
| Suchoberfläche | OVID | |
| Datum der Suche | 29.06.2022 | |
| Auswahl der Datenbank und Zeitsegment | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to June 28, 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – “Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity” | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | eptinezumab.mp. | 124 |
| 2 | ALD403.mp. | 19 |
| 3 | vyepti.mp. | 9 |
| 4 | Lu-AG09221.mp. | 0 |
| 5 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 | 129 |
| 6 | randomized controlled trial.pt. | 571936 |
| 7 | randomized.mp. | 967145 |

| | | |
|----|-------------|---------|
| 8 | placebo.mp. | 237027 |
| 9 | 6 OR 7 OR 8 | 1034589 |
| 10 | 5 AND 9 | 71 |

| | | |
|------------------------|-----------------------|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane | |
| Suchoberfläche | Cochrane | |
| Datum der Suche | 30.06.2022 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | eptinezumab | 154 |
| 2 | ALD403 | 32 |
| 3 | vyepi | 0 |
| 4 | Lu-AG09221 | 2 |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR # 4 | 170 |
| 6 | „Trials“ | 170 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eptinezumab

Die Recherchestrategien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entsprechen der unter Anhang 4-A1 dokumentierten Recherche. Die Recherchestrategien und Treffer sind an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber erneut angegeben.

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 29.06.2022 | |
| Zeitsegment | 1974 bis 28. Juni 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – “Strategy minimizing differences between sensitivity and specificity” | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp eptinezumab/ | 369 |
| 2 | eptinezumab.mp. | 395 |
| 3 | ALD403.mp. | 43 |
| 4 | vyepi.mp. | 17 |
| 5 | Lu-AG09221.mp. | 0 |

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | |
|----|-----------------------|---------|
| 6 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 | 409 |
| 7 | random.:tw. | 1804151 |
| 8 | placebo:.mp. | 496686 |
| 9 | double-blind:.tw. | 231242 |
| 10 | 7 OR 8 OR 9 | 2072638 |
| 11 | 6 AND 10 | 231 |

| | | |
|--|---|-----------------|
| Datenbankname | Medline | |
| Suchoberfläche | OVID | |
| Datum der Suche | 29.06.2022 | |
| Auswahl der Datenbank und Zeitsegment | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to June 28, 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – “Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity” | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | eptinezumab.mp. | 124 |
| 2 | ALD403.mp. | 19 |
| 3 | vyepti.mp. | 9 |
| 4 | Lu-AG09221.mp. | 0 |
| 5 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 | 129 |
| 6 | randomized controlled trial.pt. | 571936 |
| 7 | randomized.mp. | 967145 |
| 8 | placebo.mp. | 237027 |
| 9 | 6 OR 7 OR 8 | 1034589 |
| 10 | 5 AND 9 | 71 |

| | | |
|------------------------|-----------------------|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane | |
| Suchoberfläche | Cochrane | |
| Datum der Suche | 30.06.2022 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | eptinezumab | 154 |
| 2 | ALD403 | 32 |
| 3 | vyepti | 0 |
| 4 | Lu-AG09221 | 2 |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR # 4 | 170 |

| | | |
|---|----------|-----|
| 6 | „Trials“ | 170 |
|---|----------|-----|

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fremanezumab

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.07.2022 | |
| Zeitsegment | Embase 1974 to 2022 June 30 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – “Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity” | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp fremanezumab/ | 941 |
| 2 | fremanezumab.mp. | 980 |
| 3 | ajovy.mp. | 63 |
| 4 | TEV-48125.mp. | 100 |
| 5 | LBR-101.mp. | 43 |
| 6 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 | 1034 |
| 7 | random:.tw. | 1805497 |
| 8 | placebo:.mp. | 496918 |
| 9 | double-blind:.tw. | 231404 |
| 10 | 7 OR 8 OR 9 | 2074044 |
| 11 | 6 AND 10 | 567 |
| 12 | Limit 11 to „Conference Abstract“ | 403 |
| 13 | 11 NOT 12 | 164 |
| 14 | Limit 13 to 2018 to current | 138 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | MEDLINE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 01.07.2022 | |
| Zeitsegment | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to June 30, 2022 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – “Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity” | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | fremanezumab.mp. | 227 |
| 2 | ajovy.mp. | 15 |

| | | |
|----|---------------------------------|---------|
| 3 | TEV-48125.mp. | 21 |
| 4 | LBR-101.mp. | 7 |
| 5 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 | 235 |
| 6 | randomized controlled trial.pt. | 571938 |
| 7 | randomized.mp. | 967282 |
| 8 | placebo.mp. | 237055 |
| 9 | 6 OR 7 OR 8 | 1034737 |
| 10 | 5 AND 9 | 102 |
| 11 | Limit 10 to 2018 to current | 91 |

| | | |
|------------------------|-------------------------|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane | |
| Suchoberfläche | Cochrane | |
| Datum der Suche | 01.07.2022 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | fremanezumab | 399 |
| 2 | ajovy | 7 |
| 3 | TEV-48125 | 49 |
| 4 | LBR-101 | 11 |
| 5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 426 |
| 6 | Limit #5 to 2018 - 2022 | 358 |
| 7 | „Trials“ | 358 |

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Eptinezumab**

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | Clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 30.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | eptinezumab OR ALD403 OR vyepti OR Lu-AG09221 [Other Terms] |
| Treffer | 21 |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 30.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | eptinezumab OR ALD403 OR vyepti OR Lu-AG09221 |
| Treffer | 6 |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 30.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | eptinezumab OR ALD403 OR vyepti OR Lu-AG09221 |
| Treffer | 63 hits (35 trials) |

Arzneimittelinformationssystem

Suche im Arzneimittel Informationssystem (AMIS) (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) nach Ergebnisberichten: Es wurden am 30.06.2022 keine Einträge für Eptinezumab gefunden. Dementsprechend wurden über diese Datenbank auch keine Ergebnisberichte der Studie DELIVER erhalten.

EMA

Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach Ergebnisberichten: Die Suche nach „eptinezumab“ [active substance] am 05.07.2022 ergab keine Treffer.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eptinezumab

Die Recherchestrategien für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel entsprechen der unter Anhang 4-B1 dokumentierten Recherche. Die Recherchestrategien und Treffer sind an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber erneut angegeben.

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | Clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 30.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | eptinezumab OR ALD403 OR vyepti OR Lu-AG09221 [Other Terms] |
| Treffer | 21 |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 30.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | eptinezumab OR ALD403 OR vyepti OR Lu-AG09221 |
| Treffer | 6 |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 30.06.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | eptinezumab OR ALD403 OR vyepti OR Lu-AG09221 |
| Treffer | 63 hits (35 trials) |

Arzneimittelinformationssystem

Suche im Arzneimittel Informationssystem (AMIS) (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) nach Ergebnisberichten: Es wurden am 30.06.2022 keine Einträge für Eptinezumab gefunden. Dementsprechend wurden über diese Datenbank auch keine Ergebnisberichte der Studie DELIVER erhalten.

EMA

Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach Ergebnisberichten: Die Suche nach „eptinezumab“ [active substance] am 05.07.2022 ergab keine Treffer. .

*Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***Fremanezumab**

| | |
|--|--|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | Clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 01.07.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | Fremanezumab OR Ajoyv OR TEV-48125 OR LBR-101 [Other Terms] |
| Treffer | 36 |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | EU CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 01.07.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | Fremanezumab OR Ajoyv OR TEV-48125 OR LBR-101 |
| Treffer | 15 |

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 01.07.2022 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | Fremanezumab OR Ajoyv OR TEV-48125 OR LBR-101 |
| Treffer | 107 Treffer (36 Studien) |

Arzneimittelinformationssystem

Suche im Arzneimittel Informationssystem (AMIS) (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) nach Ergebnisberichten: Es wurden am 05.07.2022 keine Einträge für Fremanezumab gefunden. Dementsprechend wurden über diese Datenbank auch keine Ergebnisberichte der Studie FOCUS erhalten. Im der AMIS-Datenbank sind Studienberichte der Studien mit den EU-CTR-Nummern 2015-004549-23 und 2015-004598-34 abgelegt. Hierbei handelt es sich um die Studienberichte der Studien HALO CM und HALO EM, die nicht in den indirekten Vergleich von Eptinezumab vs. Fremanezumab eingeschlossen werden.

EMA

Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach Ergebnisberichten: Die Suche nach „fremanezumab“ [active substance] am 05.07.2022 ergab keine Treffer.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eptinezumab

Es wurden eine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen. Dabei handelt es sich um die Publikation der bewertungsrelevanten Studie DELIVER. Alle weiteren randomisierten kontrollierten Studien mit Eptinezumab sind ebenfalls Studien des pharmazeutischen Unternehmers, für die Lundbeck detaillierte Informationen vorliegen und für die keine Auswertung der AMNOG Population möglich ist.

Tabelle 4-259: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente für Eptinezumab

| # | Studie | Titel/Referenz | Ein-/Ausschlussgrund |
|---|--|---|--|
| 1 | DELIVER NCT04418765 2019-004497-25 | M. Ashina, M. Lanteri-Minet, P. Pozo-Rosich, A. Etrrup, C. L. Christoffersen, M. K. Josiassen, et al.; Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial; The Lancet 2022 Vol. Neurology. 21(7) Pages 597-607 | A1 keine Publikation der relevanten AMNOG Population b |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Eptinezumab**

Die für Eptinezumab im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 4-259 angegeben.

Fremanezumab

Tabelle 4-260: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente für Fremanezumab

| # | Studie | Titel/Referenz | Ein-/Ausschlussgrund |
|---|--|--|---|
| 1 | FOCUS NCT03308968 | Ashina M, Cohen JM, Galic M, Campos VR, Barash S, Ning X, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. <i>Journal of Headache and Pain</i> ; 22(1) | A5 Ergebnisse über 6 Monate und nur 3 davon RCT, keine Auswertung der relevanten AMNOG Population b |
| 2 | FOCUS NCT03308968 HALO EM NCT02629861 HALO CM NCT02621931 | Ashina M, Cohen JM, Gandhi SK, Du E (2021): Reduction in the severity and duration of headache following fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine. <i>Headache</i> ; 61(6):916-26. | A1 HALO, FOCUS (nicht die relevante AMNOG Population b) |
| 3 | FOCUS NCT03308968 | Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. (2019): Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>The Lancet</i> ; 394(10203):1030-40. | A1 FOCUS, aber nicht AMNOG Population b |
| 4 | FOCUS NCT03308968 | Lampl C, Rapoport AM, Cohen JM, Barash S, Ramirez Campos V, Seminerio MJ, et al. (2022): Efficacy and quality-of-life improvements with fremanezumab treatment in patients with difficult-to-treat migraine with associated neurological dysfunction. <i>Eur J Neurol</i> ; 29(7):2129-37. | A1 FOCUS, aber nicht AMNOG Population b |
| 5 | FOCUS NCT03308968 | MaassenVanDenBrink A, Terwindt GM, Cohen JM, Barash S, Campos VR, Galic M, et al. (2021): Impact of age and sex on the efficacy of fremanezumab in patients with difficult-to-treat migraine: results of the randomized, placebo-controlled, phase 3b FOCUS study. <i>The journal of headache and pain</i> ; 22(1):152. | A1 FOCUS, aber nicht AMNOG Population b |
| 6 | FOCUS NCT03308968 HALO EM NCT02629861 | Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, Ning X, Janka L, Campos VR, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo- | A1 HALO, FOCUS (nicht die relevante AMNOG Population b) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| # | Studie | Titel/Referenz | Ein-/Ausschlussgrund |
|---|---|--|---|
| | HALO CM NCT02621931 | controlled phase 3 studies. The journal of headache and pain; 22(1):141. | |
| 7 | FOCUS NCT03308968 | Pazdera L, Cohen JM, Ning X, Campos VR, Yang R, Pozo-Rosich P (2021): Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. Cephalalgia; 41(10):1075-88. | A1 FOCUS Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation (nicht AMNOG Population b) |
| 8 | NCT03303079 | Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. Headache; 61(7):1092-101. | A1, asiatische Studie, keine Auswertung von AMNOG Population b |
| 9 | NCT03303092 | Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. Headache; 61(7):1102-11 | A1, asiatische Studie, keine Auswertung von AMNOG Population b |
| 10 | FOCUS NCT03308968 | Spierings ELH, Karppa M, Ning X, Cohen JM, Campos VR, Yang R, et al. (2021): Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and inadequate response to prior preventive treatment: subgroup analyses by country of a randomized, placebo-controlled trial. Journal of Headache and Pain; 22(1) (no pagination) | A1 Subgruppe der gesamten FOCUS-Population (nicht AMNOG Population b) |
| 11 | FOCUS NCT03308968 | Spierings ELH, Ning X, Ramirez Campos V, Cohen JM, Barash S, Buse DC (2021): Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study. Headache; | A5 Open Label Extension der FOCUS Studie |
| 12 | NCT02025556 Und NCT02021773 | VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME (2018): Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. Neurology; 91(12):E1152-E65. | A1, Patienten mit Versagen auf > 2 Vortherapien wurden aus der Studie ausgeschlossen, Analysen liegen nur für die Gesamtpopulation vor (nicht AMNOG Population b) |
| A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Komparator/Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Publikationstyp | | | |

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eptinezumab

Tabelle 4-261: Clinicaltrials – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Eptinezumab

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|----|-------------|--|--|
| 1. | NCT01579383 | Alder Biopharmaceuticals, Inc (2012): ALD403-CLIN-001 - Safety Tolerability and Pharmacokinetics of ALD403 (NCT01579383). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579383 | A1/A2 (gesunde Probanden in Teil A der Studie, Kombination mit Sumatriptan in Teil B der Studie) |
| 2. | NCT01772524 | Alder Biopharmaceuticals, Inc (2013): ALD403-CLIN-002 - Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of ALD403 (NCT01772524). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772524 | A5 |
| 3. | NCT02275117 | Alder Biopharmaceuticals, Inc (2014): ALD403-CLIN-005 - A Multicenter Assessment of ALD403 in Chronic Migraine (NCT02275117). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275117 | A1/A3, Phase-2b-Studie |
| 4. | NCT02559895 | Alder Biopharmaceuticals, Inc (2015): ALD403-CLIN-006 - A Multicenter Assessment of ALD403 in Frequent Episodic Migraine (NCT02559895). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559895 | A1/A3, PROMISE-1 |
| 5. | NCT02985398 | Alder Biopharmaceuticals, Inc (2016): ALD403-CLIN-013 - An Open Label Trial of ALD403 (Eptinezumab) in Chronic Migraine (NCT02985398). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985398 | A5 |
| 6. | NCT02974153 | Alder Biopharmaceuticals, Inc (2016): ALD403-CLIN-011 - Evaluation of ALD403 (Eptinezumab) in the Prevention of Chronic Migraine (NCT02974153). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974153 | A1/A3, PROMISE-2 |
| 7. | NCT04537429 | H. Lundbeck A/S (2020): 18922A - A Study in Children and Young People With Migraine to Learn What the Body Does to Eptinezumab (NCT04537429). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537429 | A1 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|-------------|--|---|
| 8. | NCT04688775 | H. Lundbeck A/S (2020): 19386A - Eptinezumab in Participants With Episodic Cluster Headache (NCT04688775). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688775 | A1 ALLEVIATE |
| 9. | NCT04336449 | H. Lundbeck A/S (2020): 18899A - Eptinezumab in Healthy Japanese Subjects (NCT04336449). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336449 | A1 |
| 10. | NCT04418765 | H. Lundbeck A/S (2020): 18898A - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Patients That Are Not Helped by Previous Preventive Treatments (NCT04418765). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418765 | E, DELIVER |
| 11. | NCT05064397 | H. Lundbeck A/S (2021): 19385A - A 1-year Trial to Inform About Long-term Exposure to Eptinezumab in Participants With Chronic Cluster Headache (cCH) (NCT05064397). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064397 | A1 |
| 12. | NCT04965675 | H. Lundbeck A/S (2021): 19356A - A Study With Eptinezumab in Adolescents (12-17 Years) With Chronic Migraine (NCT04965675). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04965675 | A1 |
| 13. | NCT05074459 | H. Lundbeck A/S (2021): 19889A - A Study in Healthy Adults Investigating Eptinezumab Produced by 2 Different Manufacturing Cell Lines (NCT05074459). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074459 | A1 |
| 14. | NCT05064371 | H. Lundbeck A/S (2021): 19140B - Long-Term Extension Study With Eptinezumab as Preventive Treatment in Participants With Migraine in Japan (NCT05064371). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064371 | A5 |
| 15. | NCT05045781 | H. Lundbeck A/S (2021): 19004A - Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Eptinezumab in Healthy Chinese Subjects (NCT05045781). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05045781 | A1 |
| 16. | NCT04772742 | H. Lundbeck A/S (2021): 19139A - Eptinezumab in Adults With Migraine and Medication Overuse Headache (NCT04772742). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04772742 | A7, SUNLIGHT Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen |
| 17. | NCT04921384 | H. Lundbeck A/S (2021): 19140A - Eptinezumab as Preventive Treatment of Migraine in Adults With Migraine (NCT04921384). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04921384 | A7, SUNRISE Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen |
| 18. | NCT04152083 | H. Lundbeck A/S Alder Biopharmaceuticals, Inc (2019): ALD403-CLIN-015 18903A - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab Administered Intravenously in Participants Experiencing Acute Attack of Migraine (NCT04152083). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152083 | A1, RELIEF |
| 19. | NCT05164172 | H. Lundbeck A/S (2021): 19379A 2020-001649-38 - A Study With Eptinezumab in Children and Adolescents (6 to 17 Years) | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|---|-------------|---|-----------------|
| | | With Chronic or Episodic Migraine (NCT05164172). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164172 | |
| 20. | NCT05284019 | H. Lundbeck A/S (2022): 19766N - Real World Effectiveness of Eptinezumab in Participants With Migraine (NCT05284019). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05284019 | A5 |
| 21. | NCT05232942 | Hospital Clínico Universitario de Valladolid (2022): PI 20-1687 - Monoclonal Antibody Duration of REsponse in MIgraine After Treatment Interruption (NCT05232942). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05232942 | A5 |
| A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Komparator/Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Publikationstyp | | | |

Tabelle 4-262: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Eptinezumab

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|---|----------------|--|------------------|
| 1. | 2016-001306-41 | Alder BioPharmaceuticals, Inc (2017): ALD403-CLIN-011 - A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients with Chronic Migraine (2016-001306-41). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001306-41 | A1/A3, PROMISE-2 |
| 2. | 2019-004497-25 | H. Lundbeck A/S (2020): 18898A - Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior preventive treatment (2019-004497-25). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004497-25 | E, DELIVER |
| 3. | 2020-001969-37 | H. Lundbeck A/S (2021): 19386A - Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled delayed-start study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in patients with episodic Cluster Headache (2020-001969-37). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001969-37 | A1 |
| 4. | 2020-001968-28 | H. Lundbeck A/S (2022): 19385A - Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache (2020-001968-28). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001968-28 | A1 |
| 5. | 2020-001649-38 | H. Lundbeck A/S (2022): 19379A - Long-term, open-label (dose-blinded), extension study of eptinezumab in children and adolescents with chronic or episodic migraine (2020-001649-38). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001649-38 | A1 |
| 6. | 2020-001009-22 | H. Lundbeck A/S (2022): 19356A - Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of IV eptinezumab in adolescents (12-17 years) for the preventive treatment of chronic migraine (2020-001009-22). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001009-22 | A1 |
| A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Komparator/Vergleichstherapie A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Publikationstyp | | | |

Tabelle 4-263: WHO ICTRP – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Eptinezumab

| # | Studie | Titel | Ein- /Ausschluss |
|----|---------------------|---|-------------------------------|
| 1. | NCT01579383 | Alder Biopharmaceuticals, Inc. (2012): ALD403-CLIN-001 - A Single Dose, Placebo-Controlled, Ascending Dose Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ALD403, a Humanized Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Administered by Intravenous Infusion and Subcutaneous Injection (NCT01579383). Stand des Eintrags: 19 February 2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01579383 | A5 |
| 2. | NCT01772524 | Alder Biopharmaceuticals, Inc. (2013): ALD403-CLIN-002 - A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase 1b Trial to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of a Single Dose of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Frequent Episodic Migraines (NCT01772524). Stand des Eintrags: 18 January 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01772524 | A5 |
| 3. | NCT02275117 | Alder Biopharmaceuticals, Inc. (2014): ALD403-CLIN-005 - A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Dose-Ranging Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Chronic Migraine (NCT02275117). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02275117 | A1/A3, Phase-2b- Studie |
| 4. | NCT02559895 | Alder Biopharmaceuticals, Inc. (2015): ALD403-CLIN-006 - A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Frequent Episodic Migraines (NCT02559895). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02559895 | A1/A3, PROMISE-1 |
| 5. | ACTRN12615000531516 | Alder BioPharmaceuticals, Inc. (2015): Nil - A Multiple Dose, Placebo-Controlled Trial to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of ALD403, a Humanized Anti-(Calcitonin Gene-Related Peptide) Monoclonal Antibody in Healthy Volunteers (ACTRN12615000531516). Stand des Eintrags: 13 January 2020. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12615000531516.aspx | A1 |
| 6. | 2016-001306-41 | Alder BioPharmaceuticals, Inc. (2016): ALD403-CLIN-011 - A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients with Chronic Migraine (EUCTR2016-001306-41-GB). Stand des Eintrags: 28 February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001306-41 | A1/A3, PROMISE-2 |
| 7. | NCT02985398 | Alder Biopharmaceuticals, Inc. (2016): ALD403-CLIN-013 - An Open Label Phase 3 Trial to Evaluate the Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Chronic Migraines (NCT02985398). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02985398 | A5 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|---------------------|--|------------------|
| 8. | NCT02974153 | Alder Biopharmaceuticals, Inc. (2016): ALD403-CLIN-011 - A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ALD403 Administered Intravenously in Patients With Chronic Migraine (NCT02974153). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02974153 | A1/A3, PROMISE-2 |
| 9. | ACTRN12614000681651 | Alder Biopharmaceuticals (2014): A Placebo-Controlled Trial to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of ALD403, a Humanized Anti-(Calcitonin Gene-Related Peptide) Monoclonal Antibody in Healthy Volunteers (ACTRN12614000681651). Stand des Eintrags: 13 January 2020. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12614000681651.aspx | A1 |
| 10. | ACTRN12621001616864 | Alfred Health 2021): An evaluation of the efficacy of eptinezumab in the inpatient management of status migrainosus in comparison to intravenous lignocaine in patients who have failed other therapies (ACTRN12621001616864). Stand des Eintrags: 6 December 2021. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12621001616864.aspx | A3 |
| 11. | 2020-001968-28 | H. Lundbeck A/S No (2021): 19385A - Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache - CHRONICLE (EUCTR2020-001968-28-IT). Stand des Eintrags: 30 August 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001968-28 | A1 |
| 12. | NCT04152083 | H. Lundbeck A/S (2019): 18903A;ALD403-CLIN-015 - A Parallel Group, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab Administered Intravenously in Subjects Experiencing an Acute Attack of Migraine (NCT04152083). Stand des Eintrags: 24 August 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04152083 | A1, RELIEF |
| 13. | NCT04688775 | H. Lundbeck A/S (2020): 19386A - Interventional, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Delayed-Start Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab in Patients With Episodic Cluster Headache (NCT04688775). Stand des Eintrags: 21 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04688775 | A1 |
| 14. | 2020-001969-37 | H. Lundbeck A/S (2020): 19386A;2020-001969-37-DK - Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled delayed-start study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in patients with episodic Cluster Headache (EUCTR2020-001969-37-CZ). Stand des Eintrags: 28 June 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001969-37 | A1 |
| 15. | NCT04537429 | H. Lundbeck A/S (2020): 18922A - An Open-label, Single-dose, Pharmacokinetic Study to Evaluate IV Eptinezumab in Children and Adolescents With Migraine, Followed by an Optional, Multiple-dose, Open-label Extension Period (NCT04537429). Stand des Eintrags: 22 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04537429 | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|----------------|---|-----------------|
| 16. | NCT04418765 | H. Lundbeck A/S (2020): 18898A - Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study With an Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Patients With Unsuccessful Prior Preventive Treatments (NCT04418765). Stand des Eintrags: 21 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04418765 | E, DELIVER |
| 17. | NCT04336449 | H. Lundbeck A/S (2020): 18899A - Interventional, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-ascending-dose Study Investigating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Properties of Eptinezumab in Healthy Japanese Subjects (NCT04336449). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04336449 | A1 |
| 18. | 2019-004497-25 | H. Lundbeck A/S (2020): 18898A - Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior preventive treatments (EUCTR2019-004497-25-CZ). Stand des Eintrags: 25 August 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004497-25 | E, DELIVER |
| 19. | 2019-004497-25 | H. Lundbeck A/S (2020): 18898A - Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an extension period to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients with unsuccessful prior preventive treatments (EUCTR2019-004497-25-DE). Stand des Eintrags: 2 March 2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004497-25 | E, DELIVER |
| 20. | NCT05164172 | H. Lundbeck A/S (2021): 2020-001649-38;19379A - Long-term, Open-label (Dose-blinded), Extension Study of Eptinezumab in Children and Adolescents With Chronic or Episodic Migraine (NCT05164172). Stand des Eintrags: 21 December 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05164172 | A1 |
| 21. | NCT05074459 | H. Lundbeck A/S (2021): 19889A - Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Healthy Subject, Single Dose Study Investigating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Properties of Eptinezumab Manufactured Using Two Different Cell Lines (NCT05074459). Stand des Eintrags: 22 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05074459 | A1 |
| 22. | NCT05064397 | H. Lundbeck A/S (2021): 19385A - Interventional, Open-label, Fixed-dose Multiple Administration Study to Evaluate Long-term Treatment With Eptinezumab in Patients With Chronic Cluster Headache (NCT05064397). Stand des Eintrags: 21 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05064397 | A1 |
| 23. | NCT05064371 | H. Lundbeck A/S (2021): 19140B - Interventional, Open-label, Fixed-dose, Long-term Extension Study to Evaluate Safety of Eptinezumab as Preventive Treatment in Patients With Migraine (NCT05064371). Stand des Eintrags: 28 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05064371 | A5 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|----------------|---|---|
| 24. | NCT05045781 | H. Lundbeck A/S (2021): 19004A - Interventional, Single-ascending-dose Study Investigating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Properties of Eptinezumab in Healthy Chinese Subjects (NCT05045781). Stand des Eintrags: 20 September 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05045781 | A1 |
| 25. | NCT04965675 | H. Lundbeck A/S (2021): 19356A - Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IV Eptinezumab in Adolescents (12-17 Years) for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (NCT04965675). Stand des Eintrags: 17 January 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04965675 | A1 |
| 26. | 2020-001968-28 | H. Lundbeck A/S (2021): 19385A - Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache - CHRONICLE (EUCTR2020-001968-28-ES). Stand des Eintrags: 8 October 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001968-28 | A1 |
| 27. | 2020-001968-28 | H. Lundbeck A/S (2021): 19385A - Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache - CHRONICLE (EUCTR2020-001968-28-FI). Stand des Eintrags: 26 October 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001968-28 | A1 |
| 28. | 2020-001968-28 | H. Lundbeck A/S (2021): 19385A;2020-001968-28-DK - Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache - CHRONICLE (EUCTR2020-001968-28-NL). Stand des Eintrags: 29 November 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001968-28 | A1 |
| 29. | NCT04921384 | H. Lundbeck A/S (2021): 19140A - Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Preventive Treatment of Migraine (NCT04921384). Stand des Eintrags: 28 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04921384 | A7, SUNRISE Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen |
| 30. | 2020-001968-28 | H. Lundbeck A/S (2021): 19385A - Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache - CHRONICLE (EUCTR2020-001968-28-DK). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001968-28 | A1 |
| 31. | 2020-001968-28 | H. Lundbeck A/S (2021): 19385A - Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache - CHRONICLE (EUCTR2020-001968-28-DE). Stand des Eintrags: 2 March 2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001968-28 | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|-------------------------------|--|---|
| | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001968-28 | |
| 32. | NCT04772742 | H. Lundbeck A/S (2021): 19139A - Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Preventive Treatment of Migraine in Patients With a Dual Diagnosis of Migraine and Medication Overuse Headache (NCT04772742). Stand des Eintrags: 17 January 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04772742 | A7, SUNLIGHT Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen |
| 33. | jRCT2041210133 NCT04688775 | Masanari Yazawa (2022): NCT04688775 Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled delayed-start study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in patients with episodic Cluster Headache - ALLEVIATE (JPRN-jRCT2041210133). Stand des Eintrags: 7 February 2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041210133 | A1 |
| 34. | jRCT2071210060 | Yazawa Masanari (2021): Interventional, open-label, flexible-dose, long-term extension study to evaluate safety of eptinezumab as preventive treatment in patients with migraine in Japan (JPRN-jRCT2071210060). Stand des Eintrags: 10 January 2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071210060 | A5 |
| 35. | jRCT2031210093 | Yazawa Masanari (2021): Interventional, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Preventive Treatment of Migraine (JPRN-jRCT2031210093). Stand des Eintrags: 10 January 2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210093 | A7, SUNRISE Laufende Studie, für die noch keine Daten vorliegen |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Eptinezumab

Die Ergebnisse der Studienregisterrecherche nach Eptinezumab-Studien inklusive Ein- und Ausschlussgründen sind in den Tabellen Tabelle 4-261 bis Tabelle 4-263 angegeben.

Fremanezumab

Tabelle 4-264: Clinicaltrials – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|----|-------------|--|-----------------|
| 1. | NCT05281770 | Austrian Migraine Registry Collaboration Medical University of Vienna Medical University Inns-bruck Austrian Headache Society (2022): EK Nr: 1122/2021 - Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention - a Nationwide Real Life Study (NCT05281770). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05281770 | A5 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|-------------|---|-----------------|
| 2. | NCT04693533 | Beth Israel Deaconess Medical Center Teva Pharmaceuticals Usa (2021): 2020P-001191 - Fremanezumab, Migraine and Sleep (NCT04693533). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04693533 | A5 |
| 3. | NCT04461795 | David True Clinvest Research, Llc (2020): 19-001TE - Efficacy of AJOVY (Fremanezumab-vfrm) on Interictal Migraine Related Burden (NCT04461795). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04461795 | A1 |
| 4. | NCT05284019 | H. Lundbeck A/S (2022): 19766N - Real World Effectiveness of Eptinezumab in Participants With Migraine (NCT05284019). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05284019 | A2 |
| 5. | NCT05232942 | Hospital Clínico Universitario de Valladolid (2022): PI 20-1687 - Monoclonal Antibody Duration of REsponse in MIgraine After Treatment Interruption (NCT05232942). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05232942 | A5 |
| 6. | NCT04989413 | Hospital Israelita Albert Einstein Industria Farmacêutica Health Meds (2021): HIAE CAMTREA Protocol - Cannabidiol 133mg + Cannabigerol 66mg + Tetrahydrocannabinol 4mg vs Placebo as Adjuvant Treatment in Chronic Migraine (NCT04989413). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989413 | A2 |
| 7. | NCT04547179 | Manhattan Beach Orthodontics (2021): 0001 - Medicinal vs. Orthotic Comparison for Migraine Prevention: A Double-Blind Study (NCT04547179). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04547179 | A2 |
| 8. | NCT04334408 | Mayo Clinic (2021): 18-010786 - Safety and Efficacy of Fremanezumab for Migraine in Adult CADASIL (NCT04334408). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334408 | A1 |
| 9. | NCT04628429 | Medical University of Vienna (2020): EK Nr:1910/2020 - CGRP Inhibition, Autonomic Function, and Migraine (NCT04628429). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628429 | A3 |
| 10. | NCT05375097 | Novartis Pharmaceuticals Novartis (2020): CAMG334AFI03 - Real-world Impact of Erenumab on Sick-leaves, Health Care Resource Use and Comorbidities (NCT05375097). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05375097 | A2 |
| 11. | NCT03303092 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd (2017): 406-102-00002 JapicCTI-173725 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine (NCT03303092). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303092 | A1 |
| 12. | NCT03303079 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd (2017): 406-102-00001 JapicCTI-173723 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (NCT03303079). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303079 | A1 |
| 13. | NCT03303105 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd (2018): 406-102-00003 JapicCTI-173726 - Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive | A5 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|-------------|---|---|
| | | Treatment of Migraine (NCT03303105). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303105 | |
| 14. | NCT04355117 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd (2020): 406-102-00005 - A Safety Evaluation Trial of TEV-48125 Self-administered in Migraine Patients (NCT04355117). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355117 | A5 |
| 15. | NCT05342493 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd (2022): 406-101-00013 - Specified Drug Use Survey on AJOVY Sub-cutaneous Injection for Long-term Use (NCT05342493). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05342493 | A5 |
| 16. | NCT03539393 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries TV48125-CNS-80005 - Expanded Access Program for Patients With Migraine (NCT03539393). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539393 | A5 |
| 17. | NCT02638103 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries (2016): TV48125-CNS-30051 2015-004550-18 - Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine (NCT02638103). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638103 | A1/A2 HALO Patienten aus HALO EM und HALO CM, long term, kein Vergleich mit BSC |
| 18. | NCT02629861 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries (2016): TV48125-CNS-30050 2015-004598-34 - Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine (NCT02629861). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629861 | A1 HALO EM |
| 19. | NCT01991509 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2013): LBR-101-011 - Safety and Bioavailability of IV and SC LBR-101 (NCT01991509). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991509 | A5 |
| 20. | NCT02621931 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries (2016): TV48125-CNS-30049 2015-004549-23 - Comparing Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (NCT02621931). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621931 | A1 HALO CM |
| 21. | NCT02673567 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2016): TV48125-PK-10078 - To Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TEV-48125 in Japanese and Caucasian Healthy Subjects After a Single Subcutaneous (SC) Administration of TEV-48125 (NCT02673567). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673567 | A1 |
| 22. | NCT03107052 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2017): TV48125-CNS-30058 2016-003172-43 - A Study to Explore the Long-Term Safety and Efficacy of Fremanezumab (TEV-48125) for the Prevention of Cluster Headache | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|-------------|---|-----------------|
| | | (NCT03107052). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107052 | |
| 23. | NCT02964338 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2017): TV48125-CNS-30057 2016-003171-21 - A Study Comparing the Efficacy and Safety of Fremanezumab (TEV-48125) for the Prevention of Chronic Cluster Headache (CCH) (NCT02964338). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964338 | A1 |
| 24. | NCT02945046 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2017): TV48125-CNS-30056 2016-003278-42 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TEV-48125 (Fremanezumab) for the Prevention of Episodic Cluster Headache (ECH) (NCT02945046). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02945046 | A1 |
| 25. | NCT03308968 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries (2017): TV48125-CNS-30068 2017-002441-30 - An Efficacy and Safety Study of Fremanezumab in Adults With Migraine (NCT03308968). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308968 | E FOCUS |
| 26. | NCT03347188 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2017): TV48125-CNS-20024 - A Study to Test if Fremanezumab Reduces Headache in Participants With Posttraumatic Headache (PTH) (NCT03347188). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347188 | A1 |
| 27. | NCT04041284 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries (2019): TV48125-MH-40142 2019-001989-15 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Preventive Treatment of Migraine in Patients With Major Depressive Disorder (NCT04041284). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04041284 | A1 |
| 28. | NCT03965091 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2019): TV48125-PN-20028 - A Study to Test the Effectiveness and Safety of Fremanezumab on Patients With Fibromyalgia (NCT03965091). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965091 | A1 |
| 29. | NCT04530110 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries (2020): TV48125-CNS-30084 2019-002056-16 - A Study to Test if Fremanezumab is Effective in Preventing Migraine in Children and Adolescents (NCT04530110). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530110 | A1 |
| 30. | NCT04447729 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2020): TV48125-CNS-20022 - A Study to Test if Fremanezumab Reduces Pain in Patients With Interstitial Cystitis-Bladder Pain Syndrome (NCT04447729). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447729 | A1 |
| 31. | NCT04458857 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries (2020): TV48125-CNS-30083 2019-002055-42 - A Study to Test if Fremanezumab is Effective in Preventing Episodic Migraine in Patients 6 to 17 Years of Age | A1 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|---|-------------|--|-----------------|
| | | (NCT04458857). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04458857 | |
| 32. | NCT04464707 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. Teva Pharmaceutical Industries (2020): TV48125-CNS-30082 2019-002053-33 - A Study to Test if Fremanezumab is Effective in Preventing Chronic Migraine in Patients 6 to 17 Years of Age (NCT04464707). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464707 | A1 |
| 33. | NCT02021773 | Teva Pharmaceutical Industries, Ltd. Teva Pharmaceutical Industries (2014): LBR-101-021 - Assessment of LBR-101 In Chronic Migraine (NCT02021773). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021773 | A1 |
| 34. | NCT02025556 | Teva Pharmaceutical Industries Ncgs, Inc (2014): LBR-101-022 - A Multicenter Assessment of LBR-101 in High Frequency Episodic Migraine (NCT02025556). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025556 | A1 |
| 35. | NCT04788667 | Universidad de Zaragoza Universidad San Jorge Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (2021): Migraine2021 - Effectiveness of a Health Education Programme for Prevention of Chronic Migraine: A Randomized Clinical Trial (NCT04788667). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04788667 | A2 |
| 36. | NCT04585698 | University of Liege (2020): ULiege_CHEPS_AM_MM_JS - QST, Blink Reflex and Nociceptive Flexion Reflex in Headache (NCT04585698). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585698 | A1 |
| A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: (Brücken)komparator A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Publikationstyp | | | |

Tabelle 4-265: EU-CTR – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|----|----------------|--|-----------------|
| 1. | 2021-005246-15 | Biohaven Pharmaceuticals Holding Company Limited (2022): BHV3000-315 - A Phase 3, Rando-mized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Migraine Prevention in Children and Adolescents ≥ 6 to <18 years of age (2021-005246-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005246-15 | A1 |
| 2. | 2020-004509-30 | Instituto De Estudios De Ciencias De La Salud De Castilla Y Leon (2021): 012020 - A prospective structural, diffusion and connectomics MRI study on migraine patients treated with | A4 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|----|----------------|---|---|
| | | Fremanezumab (2020-004509-30). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004509-30 | |
| 3. | 2021-006219-28 | Medical University Innsbruck (2022): MRSI - MR-Spectroscopy: Investigating neurochemical changes in brain metabolism in migraineurs before and after CGRP Antibody treatment – a randomized, controlled, open-label trial (2021-006219-28). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006219-28 | A4 |
| 4. | 2015-004549-23 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2016): TV48125-CNS-30049 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (2015-004549-23). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004549-23 | A1 HALO CM |
| 5. | 2015-004598-34 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2016): TV48125-CNS-30050 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine (2015-004598-34). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004598-34 | A1 HALO EM |
| 6. | 2015-004550-18 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2016): TV48125-CNS-30051 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine (2015-004550-18). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004550-18 | A1/A2 HALO Patienten aus HALO EM und HALO CM, long term, kein Vergleich mit BSC |
| 7. | 2017-002441-30 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2017): TV48125-CNS-30068 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine (2017-002441-30). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002441-30 | E FOCUS |
| 8. | 2016-003278-42 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2017): TV48125-CNS-30056 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 versus Placebo for the Prevention of Episodic Cluster Headache (2016-003278-42). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003278-42 | A1 |
| 9. | 2016-003171-21 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2017): TV48125-CNS-30057 - A Multicenter, Randomized, Double- | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|----------------|--|-----------------|
| | | Blind, Double-Dummy, Placebo Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 versus Placebo for the Prevention of Chronic Cluster Headache (2016-003171-21). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003171-21 | |
| 10. | 2016-003172-43 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2017): TV48125-CNS-30058 - A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety of TEV-48125 for the Prevention of Cluster Headache (2016-003172-43). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003172-43 | A1 |
| 11. | 2018-000734-35 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2019): TV48125-CNS-10141 - A Single-Dose, Open-Label Study to Characterize the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Subcutaneous administration of Fremanezumab in Pediatric Migraine Patients (6 to 11 Years of Age (2018-000734-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000734-35 | A1 |
| 12. | 2019-001989-15 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2020): TV48125-MH-40142 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Followed by an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Preventive Treatment of Migraine in Patients with Major Depressive Disorder (2019-001989-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001989-15 | A1 |
| 13. | 2019-002056-16 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2021): TV48125-CNS-30084 - A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Monthly Subcutaneous Administration of Fremanezumab for the Preventive Treatment of Episodic and Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age (2019-002056-16). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002056-16 | A1 |
| 14. | 2019-002053-33 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2021): TV48125-CNS-30082 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Administration of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age (2019-002053-33). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002053-33 | A1 |
| 15. | 2019-002055-42 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2021): TV48125-CNS-30083 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Administration of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age (2019-002055-42). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002055-42 | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|---|--------|---|-----------------|
| | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002055-42 | |
| A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: (Brücken)komparator A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Publikationstyp | | | |

Tabelle 4-266: WHO ICTRP – Liste der Studienregistereinträge mit Ausschlussgrund für Fremanezumab

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|----|----------------|--|-----------------|
| 1. | NCT05281770 | Austrian Migraine Registry Collaboration (2021): EK Nr: 1122/2021 - Non-interventional Study of the Austrian Headache Society: Monoclonal CGRP Antibodies for Migraine Prevention a Na-tionwide Real Life Study (NCT05281770). Stand des Eintrags: 16 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281770 | A5 |
| 2. | NCT04693533 | Beth Israel Deaconess Medical Center (2020): 2020P-001191 - Fremanezumab, Migraine and Sleep (NCT04693533). Stand des Eintrags: 2 August 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04693533 | A5 |
| 3. | NCT04461795 | David True (2020): 19-001TE - A Multicenter, Open Label Study Assessing the Efficacy of AJOVY (Fremanezumab-vfrm) on Interictal Migraine Related Burden (NCT04461795). Stand des Eintrags: 8 February 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04461795 | A1 |
| 4. | NCT05284019 | H. Lundbeck A/S (2022): 19766N - An Exploratory, Prospective, Randomized, Pragmatic Open Label Cohort Study to Evaluate the Comparative Effectiveness of Eptinezumab in the United States (NCT05284019). Stand des Eintrags: 21 March 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05284019 | A2 |
| 5. | 2020-004509-30 | Instituto De Estudios De Ciencias De La Salud De Castilla Y Leon (2021): 012020 - A prospective structural, diffusion and connectomics MRI study on migraine patients treated with Fremanezumab - FreMRI (EUCTR2020-004509-30-ES). Stand des Eintrags: 17 May 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004509-30 | A4 |
| 6. | NCT04547179 | Manhattan Beach Orthodontics (2020): 0001 - Medicinal vs. Orthotic Comparison for Migraine Prevention: A Double-Blind Study (NCT04547179). Stand des Eintrags: 1 February 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04547179 | A2 |
| 7. | NCT04334408 | Mayo Clinic (2020): 18-010786 - A Phase II Double-Blinded Placebo Controlled Individual Subject Stepped Wedge Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Fremanezumab for | A1 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| # | Studie | Titel | Ein- /Ausschluss |
|-----|----------------|---|---------------------|
| | | Migraine in Adult CADASIL (NCT04334408). Stand des Eintrags: 29 March 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334408 | |
| 8. | 2021-006219-28 | Medical University Innsbruck (2022): MRSI - MR-Spectroscopy: Investigating neurochemical changes in brain metabolism in migraineurs before and after CGRP Antibody treatment – a randomized, controlled, open-label trial (EUCTR2021-006219-28-AT). Stand des Eintrags: 14 March 2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006219-28 | A4 |
| 9. | NCT04628429 | Medical University of Vienna (2020): EK Nr:1910/2020 - Autonomic Functions in Migraine Patients as a Function of Migraine Status and CGRP Inhibition (NCT04628429). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04628429 | A3 |
| 10. | NCT03303079 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd. (2017): JapicCTI-173723;406-102-00001 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (NCT03303079). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03303079 | A1 |
| 11. | NCT03303092 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd. (2017): JapicCTI-173725;406-102-00002 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Episodic Migraine (NCT03303092). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03303092 | A1 |
| 12. | NCT03303105 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd. (2017): JapicCTI-173726;406-102-00003 - A Multicenter, Randomized, Open-label Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Subcutaneous Administration of TEV-48125 for the Preventive Treatment of Migraine (NCT03303105). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03303105 | A5 |
| 13. | NCT04355117 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd. (2020): NCT04355117 - A multicenter, open-label trial to evaluate the safety of TEV-48125 when subcutaneously self-administered in migraine patients at the trial site and at home (JPRN-JapicCTI-205232). Stand des Eintrags: 17 May 2021. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205232 | A5 |
| 14. | NCT05342493 | Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd. (2022): 406-101-00013 - AJOVY Subcutaneous Injection Long-term Specified Use-results Survey (NCT05342493). Stand des Eintrags: 9 May 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05342493 | A5 |
| 15. | NCT02021773 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2013): LBR-101-021 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-dose Study Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of Chronic | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|----------------|---|---|
| | | Migraine (NCT02021773). Stand des Eintrags: 21 December 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02021773 | |
| 16. | NCT02025556 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2013): LBR-101-022 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study Comparing the Efficacy and Safety of Two Doses of Subcutaneous LBR-101 With Placebo for the Preventive Treatment of High Frequency Episodic Migraine (NCT02025556). Stand des Eintrags: 31 January 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02025556 | A1 |
| 17. | NCT02638103 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2015): 2015-004550-18;TV48125-CNS-30051 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine (NCT02638103). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02638103 | A1/A2 HALO Patienten aus HALO EM und HALO CM, long term, kein Vergleich mit BSC |
| 18. | NCT02629861 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2015): 2015-004598-34;TV48125-CNS-30050 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) vs Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine (NCT02629861). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02629861 | A1 HALO EM |
| 19. | NCT02621931 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2015): 2015-004549-23;TV48125-CNS-30049 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine (NCT02621931). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621931 | A1 HALO CM |
| 20. | 2016-003172-43 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2016): TV48125-CNS-30058 - A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety of TEV-48125 for the Prevention of Cluster Headache (EUCTR2016-003172-43-SE). Stand des Eintrags: 30 June 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003172-43 | A1 |
| 21. | NCT02964338 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2016): 2016-003171-21;TV48125-CNS-30057 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 Versus Placebo for the Prevention of Chronic Cluster Headache (NCT02964338). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02964338 | A1 |
| 22. | NCT02945046 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2016): 2016-003278-42;TV48125-CNS-30056 - A Multicenter, | A1 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|---------------------|--|---|
| | | Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 Versus Placebo for the Prevention of Episodic Cluster Headache (NCT02945046). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02945046 | |
| 23. | 2015-004550-18 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2016): TV48125-CNS-30051;2015-004550-18-DE - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Administration of TEV 48125 for the Preventive Treatment of Migraine (EUCTR2015-004550-18-CZ). Stand des Eintrags: 28 February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004550-18 | A1/A2 HALO Patienten aus HALO EM und HALO CM, long term, kein Vergleich mit BSC |
| 24. | NCT02673567 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2016): TV48125-PK-10078 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Doses Subcutaneous Administration of TEV-48125 (Doses up to 900 mg) in Japanese and Caucasian Healthy Subjects (NCT02673567). Stand des Eintrags: 21 December 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02673567 | A1 |
| 25. | NCT03347188 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2017): TV48125-CNS-20024 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Proof-of-Concept, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Including an Open-Label Period, Evaluating the Efficacy and Safety of 1 Subcutaneous Dose Regimen of Fremanezumab for the Treatment of Posttraumatic Headache (PTH) (NCT03347188). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03347188 | A1 |
| 26. | NCT03308968 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2017): 2017-002441-30;TV48125-CNS-30068 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients With Inadequate Response to Prior Preventive Treatments (NCT03308968). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03308968 | E FOCUS |
| 27. | NCT03107052 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2017): 2016-003172-43;TV48125-CNS-30058 - A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety and Efficacy of TEV-48125 for the Prevention of Cluster Headache (NCT03107052). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03107052 | A1 |
| 28. | EUCTR2016-003171-21 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2017): TV48125-CNS-30057;2016-003171-21-GB - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 versus Placebo for the Prevention of Chronic Cluster Headache (EUCTR2016-003171-21-NL). Stand des Eintrags: 28 | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein-/Ausschluss |
|-----|-------------|---|-----------------|
| | | February 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003171-21 | |
| 29. | NCT03539393 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2018): TV48125-CNS-80005 - A Fremanezumab (TEV-48125) Expanded Access Program for Patients With Migraine (NCT03539393). Stand des Eintrags: 22 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03539393 | A5 |
| 30. | NCT04041284 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2019): 2019-001989-15;TV48125-MH-40142 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Followed by an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Preventive Treatment of Migraine in Patients With Major Depressive Disorder (NCT04041284). Stand des Eintrags: 28 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04041284 | A1 |
| 31. | NCT03965091 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2019): TV48125-PN-20028 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof of Concept Study of the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Treatment of Patients With Fibromyalgia (NCT03965091). Stand des Eintrags: 10 January 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03965091 | A1 |
| 32. | NCT04530110 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2020): 2019-002056-16;TV48125-CNS-30084 - A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Monthly Subcutaneous Administration of Fremanezumab for the Preventive Treatment of Episodic and Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age (NCT04530110). Stand des Eintrags: 28 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04530110 | A1 |
| 33. | NCT04458857 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2020): 2019-002055-42;TV48125-CNS-30083 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Administration of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age (NCT04458857). Stand des Eintrags: 28 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04458857 | A1 |
| 34. | NCT04464707 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2020): 2019-002053-33;TV48125-CNS-30082 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy, Safety, and Tolerability of Subcutaneous Administration of Fremanezumab Versus Placebo for the Preventive Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Patients 6 to 17 Years of Age (NCT04464707). Stand des Eintrags: 28 February 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04464707 | A1 |
| 35. | NCT04447729 | Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2020): TV48125-CNS-20022 - A Multicenter, Open-label Pilot Study of the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Treatment of Female Patients With Interstitial Cystitis-Bladder Pain Syndrome | A1 |

| # | Studie | Titel | Ein- /Ausschluss |
|---|-------------|---|---------------------|
| | | (NCT04447729). Stand des Eintrags: 15 November 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04447729 | |
| 36. | NCT01991509 | Teva Pharmaceutical Industries (2013): LBR-101-011 - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group Study Assessing the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Two Different Doses of LBR-101 Given Intravenously and Subcutaneously (NCT01991509). Stand des Eintrags: 16 March 2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01991509 | A1 |
| A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: (Brücken)komparator A4: Endpunkte A5: Studiendesign A6: Studiendauer A7: Publikationstyp | | | |

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-267 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-267 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-267 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|--------------------|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 11 | Verblindung | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|--------------------|
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Tabelle 4-268 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DELIVER

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Eptinezumab mit Placebo bei Patienten mit Therapieversagen von vorangegangenen prophylaktischen Behandlungen. Die Zielpopulation dieser Studien ist definiert als Patienten mit chronischer Migräne (CM) oder episodischer Migräne (EM) entsprechend IHS ICHD-3-Leitlinie und mit dokumentiertem Nachweis eines Therapieversagens auf 2 – 4 verschiedene prophylaktische Behandlungen in den letzten 10 Jahren. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Interventionelle, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie mit einer Extensionsphase zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eptinezumab für die Migräneprävention bei Patienten mit Therapieversagen vorheriger prophylaktischer Behandlungen. Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat eine Migränediagnose entsprechend der IHS ICHD-3-Leitlinien mit einer Krankheits-geschichte von chronischer Migräne (CM) oder episodischer Migräne (EM) für mindestens 12 Monate in dem Zeitraum vor der Screening-Visite. • Die Migräne begann in einem Alter von ≤ 50 Jahren. • Der Patienten hat ≥ 4 Migränetage pro Monat innerhalb der letzten 3 Monate vor der Screening-Visite. • Der Patient hat für mindestens 24 von 28 Tagen im Zeitraum vor der Randomisierung gezeigt, dass er mit der Benutzung des eDiary (elektronisches Tagebuch) compliant ist. • Der Patient erfüllt die folgenden Kriterien für CM oder EM auf Basis der während der Screening-Phase im eDiary gesammelten Informationen: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit CM: Migräne an ≥ 8 Tagen und Kopfschmerzen an > 14 Tagen - Patienten mit EM: Migräne an ≥ 4 Tagen und Kopfschmerzen an < 14 Tagen • (a) Für den Patienten ist über die letzten 10 Jahre ein Therapieversagen dokumentiert⁵⁷ (dies muss spezifisch |

⁵⁷ Therapieversagen konnte dabei folgende Szenarien umfassen: unzureichende Wirksamkeit (keine klinisch bedeutsame Verbesserung mit der empfohlenen Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>für jeden Behandlung durch Patientenakten oder durch Bestätigung des Arztes gestützt werden). Dieses Therapieversagen betrifft 2-4 verschiedene von den im Folgenden gelisteten prophylaktischen Medikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Propranolol/Metoprolol - Topiramate - Amitriptylin - Flunarizin - Candesartan - Valproat/Divalproex - Botulinumtoxin A/B (wenn dokumentiert ist, dass Botulinumtoxin für die Behandlung chronischer Migräne eingenommen wurde) <p>UND</p> <p>(b) Der Patient zeigt ein Therapieversagen auf zwei der im Folgenden genannten Therapien, davon mindestens eines aufgrund von unzureichender Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Propranolol/Metoprolol - Topiramate - Amitriptylin - Flunarizin - Candesartan <ul style="list-style-type: none"> • Für den Patient ist aus seiner Krankengeschichte entweder vorherige oder aktuelle Medikation mit Triptanen zur Behandlung von Migräne bekannt. • Zum Zeitpunkt der Screening-Visite ist der Patient in einem Alter von ≥ 18 und ≤ 75 Jahren. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat ein Therapieversagen auf vorherige Medikation mit einem CGRP(calcitonin gene-related peptide)-Antagonisten gezeigt. • Der Patient hat ein Therapieversagen auf Valproat/ Divalproex oder Botulinum Toxin A/B gezeigt und diese Behandlung ist nicht die letzte prophylaktische Behandlung vor Einschluss in die Studie. Die Therapie wird als die letzte Therapie angesehen, wenn der Therapiebeginn nach dem Therapiebeginn mit anderen prophylaktischen Behandlungen liegt und das Therapieende nach dem Therapieende anderer prophylaktischer Behandlungen. • Der Patient hat klinisch signifikante Schmerzsyndrome, die das Studienergebnis beeinträchtigen (z. B. Fibromyalgie, chronische Schmerzen im unteren Rückenbereich, komplexes regionales Schmerzsyndrom). • Der Patient hat eine Diagnose akuter oder aktiver temporomandibulärer Dysfunktion. • Der Patient hat entweder eine Krankengeschichte oder eine Diagnose, die chronischen Spannungskopfschmerz, schlafgebundenen Kopfschmerz, neu |

und/oder Sicherheits-/Verträglichkeits-Gründe (d. h. Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen) und/oder Kontraindikationen (d. h. die Therapie kommt aufgrund von medizinischen Gründen nicht für den Patienten in Frage). Therapieversagen bezieht sich auf das erste dokumentierte Versagen für jede Medikation.

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>aufgetretenen täglich anhaltenden Kopfschmerz oder ungewöhnliche Migränesubtypen wie hemiplegische Migräne (sporadisch oder familiär), ophthalmoplegische Migräne und Migräne mit neurologischen Begleiterscheinungen, die nicht für eine Migräne-Aura typisch sind (Diplopie, verändertes Bewusstsein, lange Dauer), beinhaltet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat ein einen psychiatrischen Zustand, der für mindestens 6 Monate vor Screening unkontrolliert und/oder unbehandelt ist. Patienten mit einer lebenslangen Diagnose Psychose und/oder Manie innerhalb der letzten 5 Jahre vor der Screening-Visite sind ausgeschlossen. • Der Patient hat eine Krankengeschichte, die eine wesentliche kardiovaskuläre Erkrankung oder vaskuläre Ischämie oder thromboembolische Ereignisse (z. B. Gehirnschlag, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie) beinhaltet. • Die folgenden kürzlich oder gleichzeitig verwendeten Medikamente sind entweder nicht erlaubt oder in Bezug auf ihre Verwendung vor oder während der Studie nur mit Einschränkungen erlaubt (die Liste ist nicht abschließend): Nicht erlaubt: jegliche Studienmedikation innerhalb der letzten 30 Tage oder der letzten 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was der längere Zeitraum ist) vor der Screening-Visite. Eptinezumab oder ein anderer monoklonaler Antikörper, der gegen den CGRP-Signalweg gerichtet ist, prophylaktische Migräne-Behandlungen, orale anti-CGRP-Behandlungen für die Akutbehandlung, ZNS- und Migräne-assoziierte Instrumente (Neuromodulation, Neurostimulation) oder injizierbare Therapie (Triggerpunktinjektion, extrakranielle Nervblockade oder Injektionen in Facettengelenke); Botulinum Toxin, Monoaminoxidase-Inhibitoren; Ketamin; Methysergid, Methylergonovin oder Nimesulid. Mit Einschränkungen erlaubt: Verschreibung oder OTC-Medikation zur Akutbehandlung der Migräne, entweder nach Verschreibung oder Empfehlung von medizinischem Fachpersonal; hormonelle Therapie (z. B. Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie); Mittel gegen Impotenz, Barbiturate (inklusive Fiorinal®, Fioricet®, oder eine andere Kombination, die Butalbital enthält); verschriebene Opiate (inklusive Monopräparate oder Kombinationen, die Opiate, Opioide, Tramadol oder Tapentadol enthalten) und nicht-medikamentöse Interventionen (inklusive kognitive Verhaltenstherapie). |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 96 Zentren in 17 Ländern: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Georgien, Italien, Polen, Russische Föderation, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Prüfintervention:</p> <p>Eptinezumab 100 mg/ml (1ml/Durchstechflasche) als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die der 300 mg-Eptinezumab-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden: Die Patienten erhalten 3 x 100 mg-Lösung (100 mg/ml) in 100 ml Kochsalzlösung 0,9 % als intravenöse Infusion. • Patienten, die der 100 mg-Eptinezumab-Behandlungsgruppe zugeteilt wurden: Die Patienten erhalten 1 x 100 mg-Lösung (100 mg/ml) in 100 ml Kochsalzlösung 0,9 % als intravenöse Infusion. <p>Die Administration der Studienmedikation erfolgt einmal alle 12 Wochen, die erste Dosis erfolgt zum Zeitpunkt der Baseline-Visite. Die intravenöse Infusion erfolgt über einen Zeitraum von ca. 30 min (± 15 Minuten).</p> <p>Vergleichsintervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden: Die Patienten erhalten 100 mL Kochsalzlösung 0,9 % als intravenöse Infusion. <p>Die Administration der Studienmedikation erfolgt einmal alle 12 Wochen, die erste Dosis erfolgt zum Zeitpunkt der Baseline-Visite. Die intravenöse Infusion erfolgt über einen Zeitraum von ca. 30 min (± 15 Minuten).</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | <p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl an Migränetagen pro Monat (Woche 1-12) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen: Patienten mit 50% Reduktion der monatlichen Migränetage (Woche 1-12) • Ansprechen: Patienten mit 75% Reduktion der monatlichen Migränetage (Woche 1-12) • Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die monatlichen Migränetage (Woche 13-24) • Ansprechen: Patienten mit 50% Reduktion der monatlichen Migränetage (Woche 13-24) • Ansprechen: Patienten mit 75% Reduktion der monatlichen Migränetage (Woche 13-24) • Ansprechen: Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Migränetage (Woche 1-12) • Ansprechen: Patienten mit 50% Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (Woche 1-12) • Ansprechen: Patienten mit 75% Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (Woche 1-12) • Ansprechen: Patienten mit 100% Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage (Woche 1-12) • Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage (Woche 1-12) • Migräne/Kopfschmerzen mit hoher Schmerzintensität (Woche 1-12) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage mit Verwendung akuter Medikation (Woche 1- 12) • Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage mit Verwendung akuter Medikation (Woche 13-24) • Patient Global Impression of Change (PGIC) Wert zu Woche 12 • PGIC-Score zu Woche 24 • Veränderung gegenüber dem Baselinewert in Bezug auf die Anzahl monatlicher Migränetage bei Patienten mit Medication Overuse Headache (MOH) (Woche 1-12) • Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 12 im „Most Bothersome Symptom“ (MBS) Wert • Wesentlicher sekundärer Endpunkt: • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 12 in Bezug auf den „Headache Impact Test“ (HIT-6)-Wert • Sekundäre Endpunkte: • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 24 in Bezug auf den HIT-6 • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 12 im „Migraine-Specific Quality of Life (MSQ v. 2.1), Subskalen (Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion, Emotionale Verfassung) • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 12 in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L) Visual Analogue Scale (VAS) • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 12 in der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen [„Health Care Resources Utilization (HCRU)“] • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 24 in den MSQ v2.1 Subskalen • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 24 in Bezug auf die EQ-5D-5L VAS • Veränderung gegenüber dem Baseline Wert zu Woche 24 in Bezug auf HCRU • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 12 in Bezug auf den „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI), Subskalen (Absentismus, Präsentismus, Verlust der Arbeitsproduktivität, Aktivitätseinschränkung) • Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 24 in den WPAI Subskalen. • Unerwünschte Ereignisse • Absolute Werte und Veränderungen der klinischen Labortestwerte in Bezug auf die Sicherheit, Vitalparameter, Gewicht und ECG Parameter. • Potenziell klinisch signifikante Werte der klinischen Labortestwerte in Bezug auf Sicherheit, Vitalparameter, Gewichtsveränderungen und ECG Parameter. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Entwicklung von spezifischen gegen Eptinezumab gerichteten Antikörpern (ADA) inklusive neutralisierenden Antikörpern (NAbs) Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Score |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Der Berechnung der Fallzahl wurden die Ergebnisse für den primären Endpunkt aus den Studien PROMISE-1 und PROMISE-2 zugrunde gelegt.</p> <p>PROMISE-1 (EM): 100 mg 0,69 (3,1), 300 mg 1,11 (3,1) PROMISE-2 (CM): 100 mg 2,03 (5,8), 300 mg 2,60 (5,8)</p> <p>Angegeben sind die Differenzen zu Placebo sowie die jeweiligen Standardabweichungen. Die Power wurde über Simulation der Teststrategie bestimmt (10.000 Simulationen) unter Annahme eines ähnlichen Mittelwerts und Standardabweichung für kontinuierliche Endpunkte, ohne Annahme, dass die Variablen korreliert wären. Mit 280 Patienten pro Behandlungsgruppe und einer Aufteilung von 40 % EM und 60 % CM und der Annahme, dass 2 % der Patienten keinen Post-Baseline Wert für den primären Endpunkt haben und einem Signifikanzlevel von 0,049 ergeben die Simulation eine Power von 93 % für die 100 mg Dosierung und von 99 % für die 300 mg Dosierung. Für die wesentlichen sekundären Endpunkte besteht jeweils mindestens eine Power von 68 %, um einen Effekt zu zeigen, und eine kombinierte Power von 58 % für den primären und die wesentlichen sekundären Endpunkte unter Berücksichtigung der geplanten Teststrategie.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nicht notwendig. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung erfolgt zentral über ein elektronisches Randomisierungssystem. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Patienten wurden über ein Randomisierungssystem in einem Verhältnis 1:1:1 randomisiert den folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: Eptinezumab 300 mg, Eptinezumab 100 mg oder Placebo. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach der Anzahl monatlicher Kopfschmerztagen zum Baseline-Zeitpunkt (≤ 14 MHDs/ >14 MHDs) |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der | <p>Patienten, Prüfarzte und Sponsor sind verblindet.</p> <p>Der Pharmazeut, bzw. die beauftragte Person, die für den Erhalt, die Lagerung, die Vorbereitung und die Ausgabe der Eptinezumab- und Placebo-Infusionen verantwortlich ist, ist</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | nicht verblindet. Diese Person ist nicht für andere Teile der Studie verantwortlich, für die eine Verblindung notwendig ist. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | In dieser Studie wurde eine Interactive Response Technologie (IRT) verwendet. Jedem Patient wurde eine Screening-Nummer zugeteilt, über die er während der Studie identifiziert werden konnte. Wenn ein Patient randomisiert wurde, verwendete der unverblindete Pharmazeut das IRT, welches dem Patienten eine Behandlungsgruppe und eine Randomisierungsnummer zuteilte (entsprechend der Vorgaben durch die Biostatistik von Lundbeck). |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) die Patienten waren verblindet b) die Behandler waren verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | s. Item 5, die verschiedenen Interventionen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) sind äußerlich nicht unterscheidbar. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Alle Tests werden zweiseitig durchgeführt mit einem Signifikanzlevel von 5 %, wenn es nicht explizit anders angegeben ist. Analyse des primären Endpunkts Die Veränderung gegenüber dem Baselinewert wird erfasst als der gemittelte Wert der monatlichen Migränetage über dem Zeitraum Woche 1 – 12 bzw. Woche 13 – 24 im Vergleich zu den monatlichen Migränetagen, die in der 28- bis 30-tägigen Baseline-Phase erhoben wurden. Die Veränderung gegenüber dem Baselinewert stellt einen kontinuierlichen Endpunkt dar, der über ein Restricted Maximum Likelihood basiertes MMRM-Modell analysiert wird. Das Modell beinhaltet die folgenden fixen Effekte: Monat (Woche 1-4, Woche 5-8, Woche 9-12, Woche 13-16, Woche 17-20 und Woche 21-24), Land, Stratifizierungsfaktor (monatliche Kopfschmerzstage zur Baseline ≤ 14 / >14) und Behandlung als Faktoren, monatliche Migränetage zur Baseline als |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>kontinuierliche Kovariate. Behandlung-Monat-Interaktion, Baselinewert-Monat-Interaktion und Stratum-Monat-Interaktion. Eine unstrukturierte Varianzstruktur wird verwendet, um die Fehler auf Patientenebene zu modellieren.</p> <p>Analyse von sekundären Endpunkten</p> <p><i>Erreichen eines Schwellenwerts von 50%, 75% oder 100% in der Reduktion von monatlichen Migräne- oder Kopfschmerztagen</i></p> <p>Odds Ratios für den Behandlungseffekt von 100 mg und 300 mg im Vergleich zu Placebo werden über logistische Regression ermittelt. Die Maximum-likelihood-Methode wird für das Modellfitting verwendet. Das Modell enthält monatliche Migränetage zur Baseline als kontinuierliche Kovariate enthalten sowie Behandlung und Stratifizierung (monatliche Kopfschmerztage zur Baseline $\leq 14 / > 14$) als Faktoren.</p> <p>Die 100%-Responder-Raten für das 12-Wochen- und das 24-Wochenintervall wird über den mittleren Responderstatus in den 4-Wochen-Intervallen bestimmt, d. h., dass beispielsweise ein Patient, der in Woche 1-4 und 5-8 eine 100%ige Response zeigt, nicht aber in Woche 9-12 eine Responderrate von 0,67 zeigt (berechnet als $(1 + 1 + 0)/3$). Patienten mit fehlenden Werten werden für das entsprechende Intervall als Non-Responder gewertet.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen waren nur für den primären Endpunkt prädefiniert. Folgende Subgruppenanalysen waren entsprechend den Angaben im SAP vorgesehen, soweit sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (weiß vs. andere) • Stratum. EM und CM • Alter (≤ 35 Jahre vs. > 35 Jahre) • Diagnose Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (ja vs. nein) • Anzahl vorheriger Therapieversagen (2 vs. > 2) • Low frequency EM ($4 \leq \text{MMDs} < 8$), high frequency EM ($8 \leq \text{MMDs} \leq 14$), and CM ($\text{MMDs} \geq 8$) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung | <p>Eptinezumab 100 mg</p> <p>a) 299</p> <p>b) 299</p> <p>c) 299</p> <p>Eptinezumab 300 mg</p> <p>a) 294</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | b) 294 c) 293 Placebo a) 299 b) 298 c) 298 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <u>Studienabbruch</u> Eptinezumab 100 mg: 11 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Fehlende Wirksamkeit n = 3 • Protokollverletzung n = 1 • Rückzug der Einverständniserklärung n = 5 • Lost-to-Follow-up n = 1 Eptinezumab 300 mg: 10 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 6 • Protokollverletzung n = 1 • Rückzug der Einverständniserklärung n = 2 • Andere Gründe n = 1 Placebo: 5 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis n = 1 • Fehlende Wirksamkeit n = 1 • Rückzug der Einverständniserklärung n = 1 • Andere Gründe n = 2 <u>Aus der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossene randomisierte Patienten</u> Eptinezumab 100 mg: - Eptinezumab 300 mg: 1 Patient wurde aufgrund des Fehlens eines validen post-Baseline MMD-Scores aus dem FAS-Set ausgeschlossen Placebo: 1 Patient hat die Studienmedikation nicht erhalten. |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienstart Juni 2020 Studienende Oktober 2021 Die gesamte Studiendauer von Screening-Visite bis zum Studienabschluss beträgt ca. 76 Wochen und beinhaltet eine Screening-Phase (28-30 Tage), eine placebokontrollierte Phase (24 Wochen) und eine Extensionsphase (48 Wochen). |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde planmäßig beendet. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

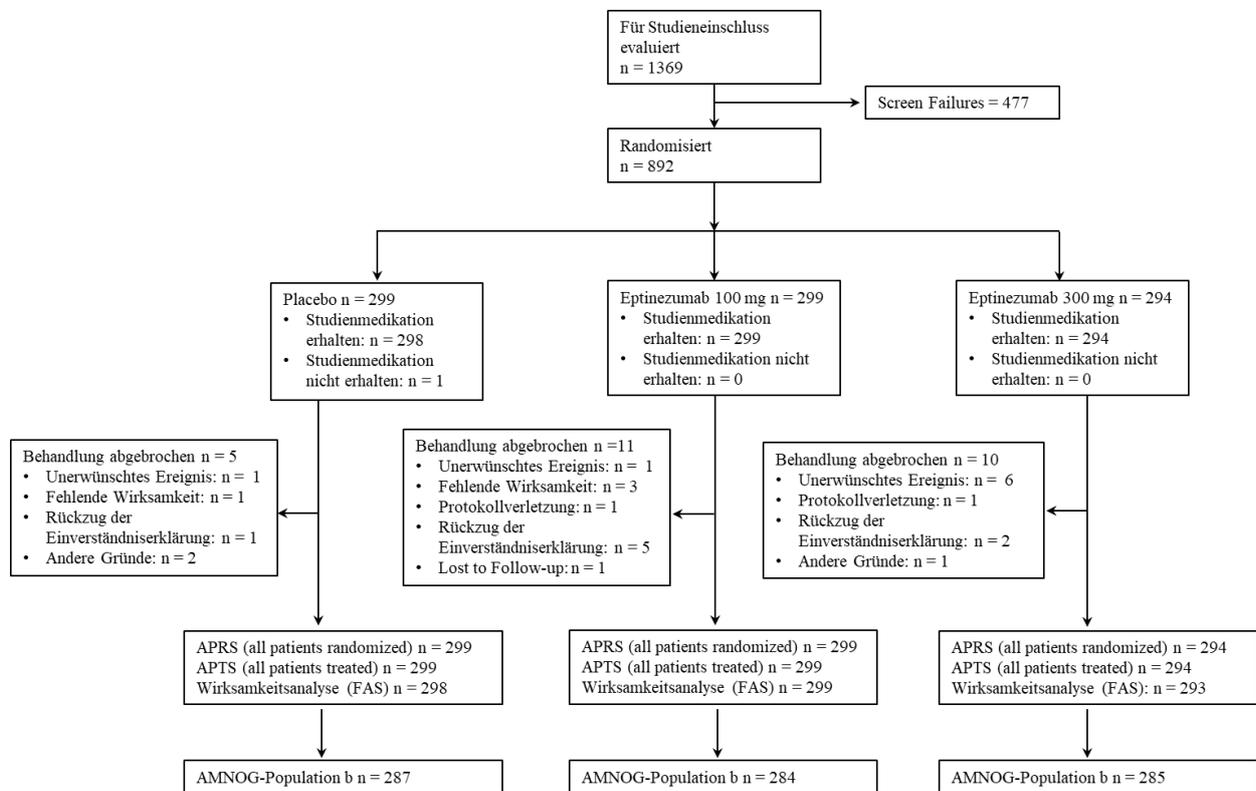


Abbildung 4-29: Patientenfluss der DELIVER-Studie (inklusive AMNOG Population b)

Tabelle 4-269 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FOCUS; aus Modul 4 des Herstellerdossiers [99]

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von monatlich oder vierteljährlich subkutan (s.c.) verabreichtem Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, PF-04427429, RN307) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit chronischer (CM) oder episodischer Migräne (EM) mit dokumentiertem, unzureichendem Ansprechen auf 2 – 4 Klassen vorheriger prophylaktischer Medikationen. Ein Teil der Patienten (mindestens 120) wies ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel sowie Valproinsäure auf. Das unzureichende Ansprechen musste innerhalb der letzten 10 Jahre stattgefunden haben (gemäß Krankenakte oder Bestätigung des behandelnden Arztes). Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer jeweils 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 6-monatigen Follow-up-Phase. Innerhalb der doppelblinden Phase wurde auf Gleichheit von monatlicher Dosierung Fremanezumab gegenüber Placebo bzw. vierteljährlicher Dosierung gegenüber Placebo in folgender Dosierung geprüft:</p> <p><u>CM-Patienten</u> 12-wöchige doppelblinde Phase:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche³⁴ Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) <p><u>EM-Patienten</u> 12-wöchige doppelblinde Phase:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen oder 2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen oder 3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen) <p><u>Open-label-Phase bei CM- und EM-Patienten:</u> 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Fremanezumab bei Patienten mit CM oder EM, die zum Zeitpunkt des Screenings ein dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren zeigten. Ein Teil der Patienten zeigte auf 2 – 3 Klassen vorheriger prophylaktischer Behandlungen und zusätzlich Valproinsäure ein unzureichendes Ansprechen in den letzten 10 Jahren.</p> <p>Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, einer jeweils 3-monatigen Behandlungs- und Open-label-Phase und einer anschließenden 6-monatigen Follow-up-Phase.</p> <p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab mit Initialdosis 675 mg s.c. (vierteljährliche Dosierung) oder Initialdosis 225 mg s.c. (monatliche Dosierung) und jeweils Erhaltungsdosis 225 mg oder Placebo randomisiert. Die Open-label-Phase begann nach Woche 12. Der Follow-up begann nach der letzten Fremanezumab-Gabe in Woche 24 oder der vorzeitigen Beendigung der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug 50 Wochen.</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte anhand des Migränetyps (CM oder EM), Geschlecht, geographische Region und einer Gruppe besonderer Therapieversager, definiert als Patienten, die ein dokumentiertes, unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure sowie 2 – 3 weitere Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel zeigten.</p> <p>Die geplante Interimsanalyse erfolgte nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten. Der finale Data-lock erfolgte nach Ende der Open-label-Phase.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Es gab 1 Amendment zum Original-Studienprotokoll vom 27. Juli 2017.</p> <p>Amendment 1 (23. Oktober 2017): vor Behandlungsstart Kein Patient randomisiert/eingeschlossen</p> |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <p>a) Schriftliche Einverständniserklärung</p> <p>b) Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren</p> <p>c) Vorliegen der Diagnose Migräne, im Alter von ≤ 50 Jahren</p> <p>d) Die Teilnehmer befinden sich nach Einschätzung des Prüfarztes in einer guten gesundheitlichen Verfassung, definiert anhand der medizinischen und psychiatrischen Krankengeschichte, körperlichen Untersuchungen, Labortests und Elektrokardiogramm (EKG).</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>e) Körpergewicht ≥ 45 kg und Body Mass Index (BMI) zwischen 17,5 bis 34,9 kg/m² (einschließlich)</p> <p>f) Der Patient weist eine Migräne gemäß der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen [International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3 Kriterien auf oder eine klinische Beurteilung lässt eine Migränediagnose vermuten (nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose) für ≥ 12 Monate vor dem Screening</p> <p>g) Erfüllung der folgenden CM- oder EM-Kriterien während der 28-tägigen Run-in-Phase:</p> <p><u>Patienten mit CM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen • Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 8 Tagen: <ul style="list-style-type: none"> - ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1) - ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2) - Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) - In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln. <p><u>Patienten mit EM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Kopfschmerzen an ≥ 6 und < 15 Tagen • Erfüllung eines der folgenden Kriterien an ≥ 4 Tagen: <ul style="list-style-type: none"> - ICHD-3 Diagnosekriterien C und D für Migräne ohne Aura (Unterpunkt 1.1) - ICHD-3 Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Unterpunkt 1.2) - Wahrscheinliche Migräne (ein Subtyp der Migräne, bei dem nur ein Migräne-Kriterium nicht erfüllt ist) - In der Vergangenheit Einnahme eines Triptan- oder Ergot-Derivates, um bestehende Kopfschmerzen zu behandeln. <p>h) Dokumentiertes unzureichendes Ansprechen auf 2 – 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel in den letzten 10 Jahren (dokumentiert in der Krankenakte oder durch Bestätigung des behandelnden Arztes) zum Zeitpunkt des Screenings. Ein unzureichendes Ansprechen auf prophylaktische Migränearzneimittel (einschließlich Valproinsäure) ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine klinisch bedeutsame Verbesserung nach Ermessen des behandelnden Arztes nach mindestens 3-monatiger Therapie mit stabiler Dosis gemäß geltenden Landesrichtlinien zur Migräneprophylaxe • oder bei Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • oder wenn die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten ist <p>Die 3-Monatsfrist gilt nicht, wenn das Arzneimittel nicht verträglich oder kontraindiziert ist. Sofern Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botox) als vorherige prophylaktische Medikation eingesetzt wurde, müssen mindestens 2 Injektionen verabreicht und 3 Monate seit der letzten Injektion vor dem Screening vergangen sein.</p> <p>i) Einverständnis des Patienten, keine Migräneprophylaxe während der Run-in-, der doppelblinden Behandlungsphase sowie der Open-label-Phase zu initiieren. Zum Zeitpunkt des Screenings müssen mindestens 5 Halbwertszeiten der vorherigen Migränemedikation verstrichen sein.</p> <p>j) Weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel müssen zum Zeitpunkt des Screenings mindestens für 2 Monate stabil dosiert sein und unverändert während der doppelblinden Behandlungsphase bleiben.</p> <p>k) Patient füllt das elektronische Kopfschmerztagebuch während der Run-in-Phase an mindestens 24 Tagen aus (~ 85 % Compliance).</p> <p>l) Frauen weisen einen negativen Serumtest auf humanes Choriongonadotropin (β-HCG) auf, sind steril oder postmenopausal zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>m) Frauen im gebärfähigen Alter, deren Partner potenziell fertil sind, müssen hochwirksame Verhütungsmethoden über die gesamte Studiendauer (d. h. mit Beginn des Screenings) und den Follow-up-Zeitraum sowie 6 Monate nach Absetzen der Studienmedikation anwenden.</p> <p>n) Männer müssen steril sein oder, falls sie potentiell fertil/reproduktionsfähig sind [nicht operativ (z. B. Vasektomie) oder von Geburt an steril sind, müssen sie gemeinsam mit ihren potentiell gebärfähigen weiblichen Partnern geeignete Methoden zur Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer sowie 6 Monate nach Absetzen der Studienmedikation anwenden.</p> <p>o) Der Patient muss gewillt und in der Lage sein, die Anforderungen innerhalb der Studie zu verstehen und umzusetzen sowie während der Studiendauer am jeweiligen Studienzentrum in Behandlung zu bleiben und die Follow-up-Untersuchungen wahrzunehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>a) Einnahme von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe (unabhängig von der medizinischen Indikation) seit mehr als 5 Tage zum Zeitpunkt des Screenings und der Wunsch, diese Medikation fortzuführen.</p> <p>b) Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 3 Monaten vor Screening</p> <p>c) Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Kodein) oder Barbiturate [einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein (Fiorinal®, Actavis plc)], Butalbital/Paracetamol/Koffein (Fioricet®,</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Cardinal Health) oder andere Kombinationen mit Butalbital enthalten an mehr als 4 Tagen innerhalb der Screeningphase für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen</p> <p>d) Patient hat in den 2 Monaten vor Screening einen Eingriff/eine Intervention (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) gegen Migräne.</p> <p>e) Einnahme von Triptanen/Ergot-Derivaten als Migräneprophylaxe</p> <p>f) Nahezu tägliche Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) als Migräneprophylaxe. Hinweis: Niedrig dosiertes Aspirin (z. B. 81 mg) zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist erlaubt.</p> <p>g) Der Patient leidet an mehr als 80 % des Tages (Wachphase) ununterbrochen an Kopfschmerzen und hat weniger als 4 Tage pro Monat keine Kopfschmerzen. Tägliche Kopfschmerzen sind akzeptabel, sofern der Patient diese an 80 % oder weniger des Tages (Wachphase) verspürt.</p> <p>h) Klinisch signifikante hämatologische, kardiale, renale, endokrine, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale, neurologische, hepatische oder okuläre Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten.</p> <p>i) Nachweis oder Vorgeschichte klinisch signifikanter psychischer Probleme, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen, gefährden könnten oder beeinträchtigen würden. Hierzu zählen schwere Depressionen, Panikattacken, allgemeine Angststörungen, jegliche Suizidversuche in der Vergangenheit oder gegenwärtige Suizidgedanken entsprechend der electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS).</p> <p>j) Vorgeschichte klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen oder vaskulärer Ischämien [wie myokardialer, neurologischer (z. B. zerebraler Ischämie), peripherer Extremitätenischämie oder anderer ischämischer Ereignisse] oder thromboembolischer Ereignisse (arterielle oder venöse thrombotische oder embolische Ereignisse) wie Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken), tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie.</p> <p>k) Vorgeschichte einer Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Tuberkulose oder eine chronische Hepatitis B-oder C-Infektion</p> <p>l) Vormalige oder akute Krebserkrankung, mit Ausnahme eines angemessen behandelten Nichtmelanom-Hautkrebses in den letzten 5 Jahren</p> <p>m) Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, welche planen während des Studienverlaufs schwanger zu werden.</p> <p>n) Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer neuen chemischen Substanz oder einem verschreibungspflichtigen Arzneimittel innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening (oder 3 Monate bei biologischen Präparaten, wenn die Halbwertszeit dieser unbekannt ist oder 5 Halbwertszeiten beträgt, je nachdem, welcher Wert höher ist)</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>oder die derzeitige Teilnahme an einer anderen Studie eines Prüfpräparates (oder eines medizinischen Geräts)</p> <p>o) Jegliche vorherige Exposition gegenüber monoklonalen Antikörpern, welche den Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Pfad als Ziel haben (AMG 334, ALD304, LY2951742 oder Fremanezumab)</p> <p>p) Jeglicher klinisch signifikante Befund im 12-Kanal-EKG beim Screening nach Ermessen des Prüfarztes</p> <p>q) Jeglicher Befund, einschließlich Serumuntersuchungen, Hämatologie-, Gerinnungs- und Urinwerte, welcher nach Ermessen des Prüfarztes eine klinisch signifikante Abweichung von der Norm darstellt (Tests können zur Bestätigung der Abweichung wiederholt werden).</p> <p>r) Hepatische Enzyme (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und alkalische Phosphatase) liegen > 1,5-fach über der Obergrenze des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN) nach Bestätigung in einem Wiederholungstest oder vermutete hepatozelluläre Schädigung, welche die Kriterien für Hy's Law beim Screening erfüllt.</p> <p>s) Serumkreatinin > 1,5-fach über ULN, klinisch signifikante Proteinurie oder Hinweise auf eine Nierenerkrankung beim Screening</p> <p>t) Alkohol- oder anderweitiger Drogenmissbrauch in den letzten 2 Jahren vor Screening</p> <p>u) Drogenabhängigkeit in den letzten 5 Jahren vor Screening</p> <p>v) Patient kann nach Meinung seines behandelnden Arztes oder Therapeuten oder des Prüfarztes aus folgenden Gründen nicht an der Studie teilnehmen oder sie erfolgreich beenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mental oder im rechtlichen Sinne unfähig oder nicht in der Lage, sein Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben, • aufgrund administrativer oder rechtlicher Urteile in Haft, unter Vormundschaft oder aufgrund einer Einlieferung in ein Sanatorium oder eine Sozialeinrichtung, • Unerreichbarkeit im Falle eines Notfalls, • der Patient ist nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund eines anderen Zustandes ungeeignet für den Studieneinschluss. <p>w) Patient ist ein direkt in die Studie involvierter Angestellter eines Studienzentrums oder des Sponsors oder ist verwandt mit einem Angestellten.</p> <p>x) Patient wurde zuvor als ungeeignet für die Studie beurteilt.</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Die Studie wurde an 98 Zentren in 14 Ländern durchgeführt.</p> <p>Länder: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>Die Studie wird durchgeführt von:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 United States of America</p> <p>Untersuchungsleiter: Prof. Michel Ferrari, MD, PhD, Professor für Neurologie, Leiden Universität, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Niederlande</p> |
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Es gab 3 Behandlungsgruppen pro Migränetyp:</p> <p>CM-Patienten</p> <p><u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u></p> <p>1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen</p> <p>oder</p> <p>2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen</p> <p>oder</p> <p>3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)</p> <p>EM-Patienten</p> <p><u>12-wöchige doppelblinde Phase:</u></p> <p>1. Monatliche Dosierung mit Initialdosis von 225 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von à 225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen über insgesamt 3 Dosen</p> <p>oder</p> <p>2. Vierteljährliche Dosierung von 675 mg s.c. Fremanezumab, gefolgt von Placebo-Dosen alle 4 Wochen über insgesamt 2 Dosen</p> <p>oder</p> <p>3. Placebo-Dosen alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)</p> <p><u>12-wöchige Open-label-Phase CM- und EM-Patienten:</u></p> <p>225 mg s.c. Fremanezumab alle 4 Wochen</p> <p>Patienten, die in die Fremanezumab-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erhielten aus einer Fertigspritze mit der Konzentration 150 mg/ml eine s.c. Injektion von 1,5 ml (entspricht 225 mg) bzw. 3x1,5 ml (entspricht 675 mg).</p> <p>Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten alle 4 Wochen s.c. Placebo.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, | Primärer Endpunkt: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | <p>Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten</p> <p>Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p>Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetagen (MMD) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline</p> <p>Baseline-Definition: Ist die Run-in-Phase größer oder kleiner als 28 Tage, wurden die Baselinewerte für die Berechnung der monatlichen Veränderung der Wirksamkeitsvariablen auf 28 Tage normalisiert.</p> <p>Baselinewerte für die Berechnung der wöchentlichen Veränderung der Wirksamkeitsvariablen wurden auf 7 Tage normalisiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte (gegenüber Baseline):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <p>Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UEs während der Studie • Klinische Labortests (Serumchemie, Hämatologie, Koagulation und Urinanalyse) • Messung der Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, orale Temperatur, Pulsfrequenz) bei jedem Besuch. Hinweis: Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz werden bei Verdacht einer Anaphylaxie und schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gemessen. • 12-Kanal-EKG-Messung • Gebrauch von Begleitmedikation gegen UEs während der Studie • Anteil (%) der Patienten, die aufgrund von UEs die Studie nicht beenden • Klinisch signifikante Veränderungen in Bezug auf körperliche Untersuchungen, einschließlich dem Körpergewicht • Auftreten von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie Suizidversuche oder Suizidgedanken gemessen anhand eC-SSRS |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p data-bbox="639 275 1394 338">Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase:</p> <ul data-bbox="671 349 1394 1953" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="671 349 1394 450">• Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 461 1394 562">• Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 573 1394 696">• Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) für mindestens einen Monat in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 707 1394 808">• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 819 1394 987">• Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 999 1394 1167">• Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 1178 1394 1279">• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 1290 1394 1323">• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen <li data-bbox="671 1335 1394 1391">• Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 1402 1394 1525">• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmermedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung <li data-bbox="671 1536 1394 1671">• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Topiramat angesprochen haben <li data-bbox="671 1682 1394 1816">• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Clostridium botulinum Toxin Typ A angesprochen haben <li data-bbox="671 1827 1394 1953">• Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Valproinsäure angesprochen haben |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben • Subgruppe der Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben: Anteil dieser Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung. <p>Bei folgenden Endpunkten entspricht Baseline Tag 0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung im 6-Item Headache Impact Test (HIT-6) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im Migraine Disability Assessment (MIDAS) Fragebogen 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der Lebensqualität, gemessen anhand des Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung des Gesundheitsstatus, gemessen anhand des EuroQol-5 Dimension (EQ-5D-5L) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im Vorliegen einer Depression, gemessen anhand des Patient Health Questionnaires (PHQ-2 und PHQ-9) 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung bei Aktivitäten, gemessen anhand des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Fragebogens 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der Patientenzufriedenheit, gemessen anhand der Patient Global Impression of Change (PGIC) Skala 4 Wochen nach der 3. Fremanezumab-Anwendung <p>Explorative Endpunkte innerhalb der Open-label-Phase (Baseline innerhalb der 28-tägigen Run-in-Phase):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit 100 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD (keine Kopfschmerzen) für mindestens einen Monat in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung und Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Anteil der Patienten mit mindestens 75 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 4 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Erhalt des Wirksamkeitsniveaus während der 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Tagen mit Photophobie oder Phonophobie in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Tage mit Einnahme von migränespezifischer akuter Kopfschmerzmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Topiramate angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Clostridium botulinum Toxin Typ A angesprochen haben • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Migränetagen in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit nicht auf Valproinsäure angesprochen haben |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung bei Patienten, die kein Ansprechen auf 2 – 3 prophylaktische Medikationen und Valproinsäure in der Vergangenheit zeigten • Subgruppe der Patienten, die in der Vergangenheit icht auf 2 – 3 Klassen prophylaktischer Migränemedikationen und Valproinsäure angesprochen haben: Anteil dieser Patienten mit mindestens 50 %iger Reduktion der durchschnittlichen MMD in den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung <p>Bei folgenden Endpunkte entspricht Baseline Tag 0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung im HIT-6 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im MIDAS 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im MSQoL 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung EQ-5D-5L 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im PHQ-2 und PHQ-9 4 Wochen nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung im WPAI Fragebogens 4 nach der 6. Fremanezumab-Anwendung • Mittlere Veränderung in der PGIC Skala 4 nach der 6. Fremanezumab-Anwendung <p>Explorative Endpunkte innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase und Open-label-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunogenität von Fremanezumab und die Auswirkung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) • Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen (einschließlich jene auf CGRP-Rezeptor-Ligand-Komplexen, auf Migräne-assoziierten Suszeptibilitäts-Genen, und bisher unentdeckten Loci) vs. Migränebeginn/-schwere, arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse und der Wirksamkeit von Fremanezumab • Zusammenhang zwischen exploratorischen Biofluid Biomarkern vs. Fremanezumab-Konzentrationen, unerwünschten Ereignissen und der Wirksamkeit von Fremanezumab |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Vorgenommene Änderung mit Begründung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation | | |
|-------------------|-------------------------------------|--|---|---|
| | | Original | Änderung | Rationale |
| | | - | Einführung der Fußnote „Protokoll Version 2, Amendment 01, 23. Oktober 2017“ | Gemäß den Anforderungen der Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) |
| | | In den 12 Wochen nach der 4. Fremanezumab-Anwendung | In den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung | Rechtschreibfehler |
| | | ADA 6 Monate (180225 Tage) | ADA 6 Monate (180 Tage) | Rechtschreibfehler |
| | | | Zusatz zur manuellen Entblindung | Gemäß den Anforderungen der VHP |
| | | Blutdruck, Körpertemperatur | Blutdruck, orale Temperatur | Rechtschreibfehler |
| | | - | Zusatz zur Bestimmung der Stichprobengröße | Gemäß den Anforderungen der VHP |
| | | Mindestens + 10 Tage post Baseline | Mindestens 10 Tage post Baseline | Rechtschreibfehler |
| | | - | Zusatz zur Handhabung der Daten | Gemäß den Anforderungen der VHP |
| | | - | Änderung im Wording der statistischen Auswertung des primären Endpunktes, der sekundären und explorativen Endpunkte sowie der Sensitivitätsanalysen | Gemäß den Anforderungen der VHP |
| | | - | Durchführung von Subgruppenanalysen | Gemäß den Anforderungen der VHP |
| | | - | Änderung im Wording zur geplanten Interimanalyse | Gemäß den Anforderungen der VHP |
| | | Appendix „... und nur Besuch 8.“ | Appendix „... und Besuch 8“ | Rechtschreibfehler |
| 7 | Fallzahl | | | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>In der Phase 2b-Studie für CM (Studie LBR-101-021) betrug die mittlere Änderung der durchschnittlichen MMD zwischen 675/225/225 mg gegenüber Placebo 2,1 Tage (SD = 5,2 Tage). In der Phase 2b-Studie für EM (Studie LBR-101-022) betrug die mittlere Änderung der durchschnittlichen MMD zwischen 225 mg s.c. gegenüber Placebo 2,7 Tage (SD = 4,1 Tage). In der Phase III-Studie für CM (Studie TEV48125-CNS-30049) betrug die durchschnittliche MMD 1,7 und 1,8 Tage für die vierteljährliche bzw. die monatliche Dosis (SD = 5,4 Tage). In der Phase III-Studie für EM (Studie TEV48125- CNS-30050) betrug die durchschnittliche MMD 1,3 und 1,5 Tage für die vierteljährliche und die monatliche Dosis (SD = 3,4 Tage). Zusammenfassend hieraus wurde ein Behandlungsunterschied von 1,8 Tagen verwendet. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientenpopulation wurde von einer SD von 6 Tagen ausgegangen, um so der Komplexität und Unsicherheit dieser</p> | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Studie Rechnung zu tragen. Eine Stichprobengröße von 705 auswertbaren Patienten (235 Patienten pro Behandlungsgruppe) war nötig, um mit 90 %iger Power und einem Alpha-Wert von 0,05 einen Unterschied von 1,8 Migränetagen zu zeigen (unter der Annahme einer SD von 6 Tagen). Unter der Annahme, dass 12 % die doppelblinde Phase der Studie nicht zu Ende führen, wurden 268 Patienten pro Behandlungsgruppe randomisiert. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Die geplante Interimsanalyse erfolgte nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsperiode des letzten Patienten. Finaler Data-lock erfolgte nach Ende der Open-label-Phase. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Fremanezumab, Fremanezumab und Placebo oder nur Placebo randomisiert. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung erfolgte mittels interactive response technology (IRT) und wurde stratifiziert nach Migränetyp (CM oder EM), Geschlecht, geographische Region und speziellen Therapieversagern (definiert als Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure sowie 2 – 3 Klassen anderer prophylaktischer Migränemedikationen zeigen). |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Vor Beginn der Behandlung erfolgte die Zuweisung eines eindeutigen Randomisierungscodes für jeden Patienten. Diese waren bis zur Auswertung der Interimsanalyse geheim. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Qualitätssicherungsabteilung des Sponsors oder ein Beauftragter des Sponsors erhielt eine Kopie der Randomisierungsliste. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die | a) + b) Patienten und Studienpersonal (abgesehen vom Personal, das die bioanalytische Auswertung durchführt) blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Erfuhr ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte der Prüfartz die Verblindung aufheben. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | c) Für die Auswertung der Zwischenergebnisse war eine Entblindung bzgl. der Behandlungszuteilung notwendig. Das entblindete Studienpersonal war nicht mehr an der Durchführung der Studie beteiligt. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intention-to-treat (ITT) Population: alle randomisierten Patienten 2. Modified ITT (mITT) Population: Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die für mindestens 10 Tage nach Baseline Wirksamkeitsbewertungen zum primären Endpunkt vorliegen. 3. Per-protocol (PP) Population: Patienten der mITT-Population, die die Studie ohne wesentliche Protokollabweichungen oder Abweichungen/Versäumnisse bei der Applikation der Studienmedikation beendeten. 4. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten haben. <p>Für Patienten mit nicht vollständigen Tagebucheinträgen wurden die fehlenden Wirksamkeitsvariablen imputiert. Falls für den Patienten für mindestens 10 Tage ab Baseline Wirksamkeitsbewertungen vorlagen, wurden die vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet. Lagen für weniger als 10 Tage ab Baseline Daten vor, wurden die Wirksamkeitsbewertungen als fehlend definiert.</p> <p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde die mITT-Population herangezogen.</p> <p>Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte anhand einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversagen (Ja oder Nein), Migränetyp (CM oder EM) und Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp als fixe Effekte sowie die Anzahl an Migränetagen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten.</p> <p>Sensitivitätsanalysen wurden anhand multipler Imputation fehlender Migränetage innerhalb der Monate 1 bis 3 durchgeführt. Die durchschnittlichen Migränetage der Monate 1 bis 3 wurden für jeden imputierten Datensatz unter Verwendung des ANCOVA-Modells des primären Wirksamkeitsendpunktes analysiert. Die Sensitivitätsanalysen basierten auf der ITT-Population.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Mixed-Effects Repeated Measures Modells (MMRM) durchgeführt. Das MMRM-Modell beinhaltete Behandlung, Geschlecht, geographische Region und Therapieversager (Ja oder Nein), Migränetyp (CM oder EM), Monat, Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Migränetyp und Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Monat als fixe Effekte, die Anzahl an Migränetagen zu Baseline und Jahre seit Beginn der Migräne als Kovariaten und Patient als zufälligen Effekt im Repeated-Statement der SAS-Prozedur. Diese Sensitivitätsanalyse wurde anhand der mITT-Population durchgeführt.</p> <p>Die Auswertung der kontinuierlichen sekundären Endpunkte erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes. Für die Analyse des Anteils an Respondern, definiert als Verringerung der MMD um 50 % oder mehr im Vergleich zu Baseline, wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Folgende Effekte wurden berücksichtigt: Behandlung, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager (Ja oder Nein) und Migränetyp (CM oder EM).</p> <p>Die Auswertung der kontinuierlichen explorativen Endpunkte erfolgte ähnlich der Analyse des primären Endpunktes. Für die Analyse des Anteils an Respondern in der doppelblinden Behandlungsperiode diente ein logistisches Regressionsmodell ähnlich der Analyse des dichotomen sekundären Wirksamkeitsendpunktes. Die Daten der Open-label-Phase wurden deskriptiv beschrieben.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>A priori geplante Subgruppen umfassten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter (18 – 45 Jahre vs. > 45 Jahre), 2. Geschlecht, 3. Geographische Region [United States of America (USA) vs. Europa], 4. Land (Länder mit weniger als 20 Patienten wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen), 5. Migränetyp (CM oder EM), 6. 4 Klassen prophylaktischer Migränearzneimittel (ohne Valproinsäure) als Vortherapie (Ja vs. Nein), 7. Anzahl der Wirkstoffklassen der Vortherapien (2 vs. 3 vs. 4), 8. Übergebrauch an Akutmedikation (Ja vs. Nein) und 9. Häufigkeit der Kopfschmerztage zu Baseline bei EM-Patienten (4 – 9 vs. 10 – 14 Tage) <p>Zusätzlich wurde für den primären Endpunkt der Interaktionseffekt zwischen Behandlung und geographischer Region zum primären Analysemodell hinzugefügt, um explorativ zu testen, ob die Behandlungseffekte homogen über die geographischen Regionen hinweg verteilt waren.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Multiple Vergleiche:</p> <p>Für den primären sowie die sekundären Endpunkte wurde die Hochberg-Methode zusammen mit der hierarchischen Testmethode für multiple Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen angewendet (Vergleiche: monatliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo und vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo).</p> <p>Sofern die Nullhypothese in der Primäranalyse (gemäß der Methode von Hochberg) sowohl für die monatliche als auch die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab mit einem Alpha-Wert von 5 % abgelehnt wurde, wurden beide Vergleiche ohne Anpassung des Signifikanzniveaus als statistisch signifikant angesehen. Die sekundären Endpunkte wurden dann auf gleiche Weise in der Reihenfolge getestet, in der sie gelistet waren. Sofern die Nullhypothese für eine der Dosen bei einem Alpha-Wert von 5 % nicht abgelehnt wurde, wurde die andere Dosierung unter Verwendung eines Alpha-Wertes von $5\% / 2 = 2,5\%$ getestet und das sequenzielle Testen beendet.</p> <p>Es erfolgten keine Korrekturen für multiples Testen für die explorativen Endpunkte.</p> <p>Sicherheitsendpunkte, Befunde bzgl. der Verträglichkeit und Pharmakokinetische Werte wurden deskriptiv beschrieben.</p> |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) Es wurden 838 Patienten in einem Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme mit monatlicher Dosierung (283 Patienten), vierteljährliche Dosierung (276 Patienten) und Placebo (279 Patienten) randomisiert.</p> <p>b) Alle 838 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>c) Bei 837 Patienten (> 99%) erfolgten für mindestens 10 Tage nach Baseline Wirksamkeitsbewertungen zum primären Endpunkt.</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p>Von den 838 randomisierten Patienten beendeten 807 Patienten (96 %) die doppelblinde Behandlungsphase der Studie.</p> <p>Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs war in allen drei Gruppen wie folgt verteilt (5 % vs. 3 % bzw. 5 % vs. 1 % im Vergleich von Placebo vs. monatlicher Dosierung von 675/225/225 mg s.c. bzw. 225/225/225 mg s.c. vs. vierteljährlicher Dosierung). Die häufigsten</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|--|--|
| | | <p>Gründe für einen Behandlungsabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs: 8 Patienten (3 Patienten in Placebo-, 3 Patienten bzw. 1 Patient in monatlicher Dosierungs- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Mangelnde Wirksamkeit: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Zurückziehen der Einverständniserklärung: 6 Patienten (1 Patient in Placebo-, 2 Patienten bzw. 2 Patienten in monatlicher Dosierungs- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Protokollabweichung: 7 Patienten (5 Patienten in Placebo-, kein Patient bzw. 2 Patienten in monatlicher Dosierungsgruppe) • Mangelnde Compliance: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in vierteljährlicher Dosierungsgruppe) • Lost to Follow-up: 1 Patient (1 Patient in Placebogruppe) • Andere Gründe: 2 Patienten (1 Patient in Placebo- und 1 Patient in monatlicher Dosierungsgruppe 675/225/225 mg s.c.) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Geplante Studiendauer: 1 Jahre (10. November 2017 bis 02. Oktober 2018)</p> <p>Dauer der Patiententeilnahme an der Studie: 50 Wochen</p> <p>Geplante Run-In-Phase: 28 Tage</p> <p>Letzter Studienbesuch: 4 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis</p> <p>Ein Follow-up Besuch ist 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis geplant.</p> |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Geplantes Studienende nach 50 Wochen |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

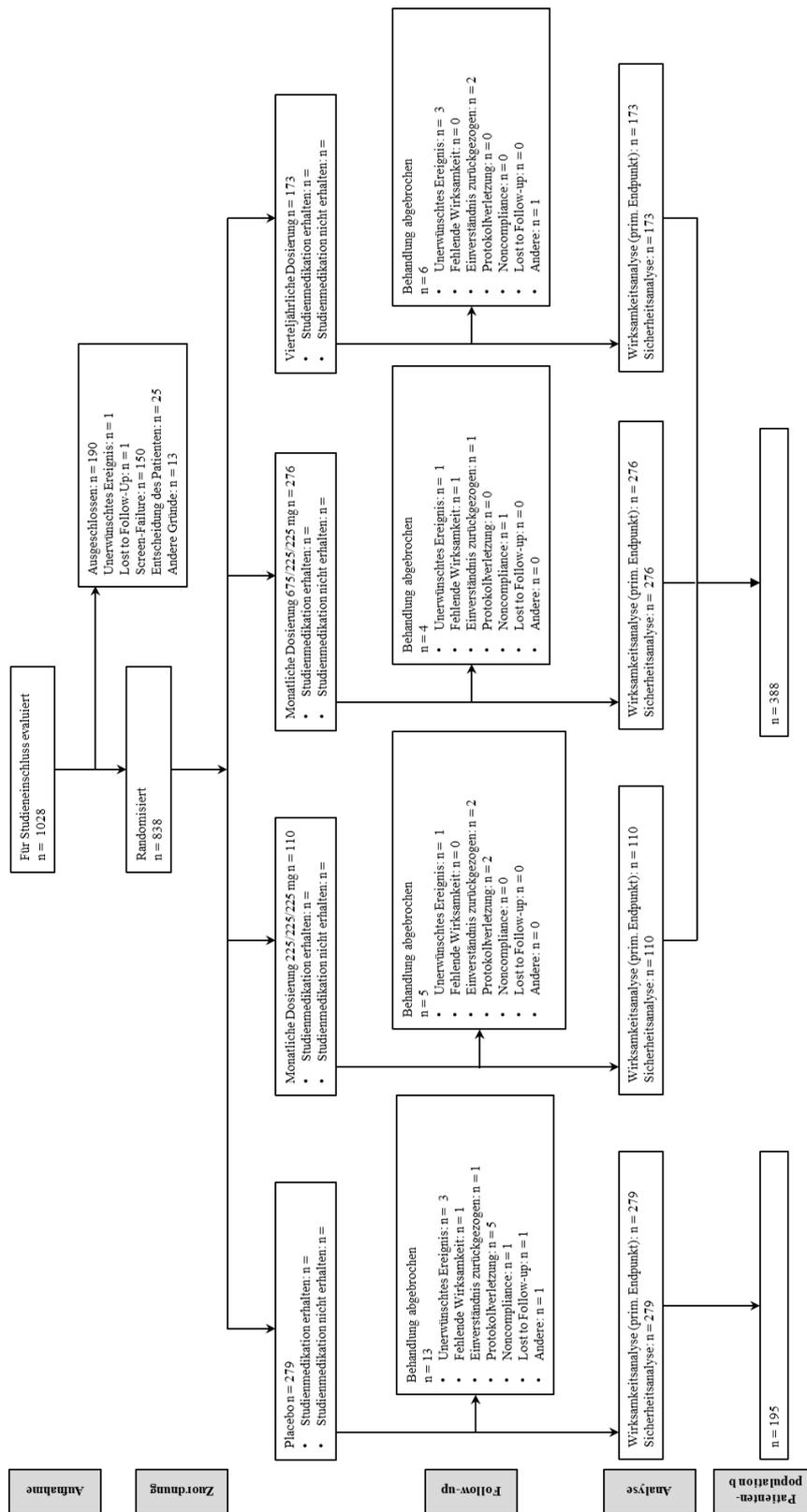


Abbildung 4-30: Patientenfluss der FOCUS-Studie (aus [99])

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-270 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DELIVER

Studie: DELIVER

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|--------|
| Studienbericht der Studie | A |
| Studienprotokoll der Studie | B |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Behandler waren verblindet. Sowohl die Placebo- als auch die Verum-Gruppe erhält alle 12 Wochen eine Infusion. Optisch sind die Behandlungen nicht voneinander zu unterscheiden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnde Person und die Person, die die Infusionslösung zubereitet, sind nicht identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei DELIVER um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Maßnahmen, die vorgenommen wurden, um die zufällige Zuteilung vorzunehmen und die Randomisierung geheim zu halten, sind adäquat. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet, sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Migränetage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Migräneattacken/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Migräneattacken mit schwerer Schmerzintensität**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Patienten mit Migräne am Tag nach erster Dosierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Tage mit Verwendung akuter Migränemedikation/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Kopfschmerztage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Kopfschmerzepisoden/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Kopfschmerzepisoden mit schwerer Schmerzintensität**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Most bothersome Symptom (MBS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change (PGIC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels MSQ v2.1**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten und häufige Ereignisse)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Infusionslösung wurde durch Personal vorbereitet, welches nicht in die weitere Durchführung der Studie eingebunden war. Die verschiedenen Medikationen (100 mg Eptinezumab, 300 mg Eptinezumab, Placebo) waren farblose Infusionslösungen, die optisch nicht voneinander unterscheidbar waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Tabelle 4-271 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FOCUS

Studie: FOCUS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------|
| Modul 4 des Herstellerdossiers | A |
| IQWiG Bewertung Addendum | B |
| Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss | C |
| Zusammenfassende Dokumentation | D |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Behandler waren verblindet. Optisch sind die Behandlungen nicht voneinander zu unterscheiden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal blieb während der Behandlung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei FOCUS um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Maßnahmen, die vorgenommen wurden, um die zufällige Zuteilung vorzunehmen und die Randomisierung geheim zu halten, sind adäquat. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet, sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die verschiedenen Medikationen waren optisch nicht voneinander unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Migränetage/Monat

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die verschiedenen Medikationen waren optisch nicht voneinander unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts maßgeblich erhöhen.

Anmerkung: Das IQWiG und der G-BA geben das Verzerrungspotenzial mit „hoch“ an, weil die Vollständigkeit der Tagebucheinträge unklar ist.

Endpunkt: Kopfschmerztage/Monat**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die verschiedenen Medikationen waren optisch nicht voneinander unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: EQ-5D VAS (Gesundheitszustand)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die verschiedenen Medikationen waren optisch nicht voneinander unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: HIT-6 (Beeinträchtigung durch Kopfschmerz)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die verschiedenen Medikationen waren optisch nicht voneinander unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: MSQ (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die verschiedenen Medikationen waren optisch nicht voneinander unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die verschiedenen Medikationen waren optisch nicht voneinander unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts erhöhen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baselinewert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baselinewert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
