

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Eptinezumab
Migräne-Prophylaxe**

Berlin, den 22. Dezember 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1461,

Auftrag: A22-95, Version 1.0, Stand: 23.11.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6037/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eptinezumab_D-861.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-09-01-D-861:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
Bewertung der AkdÄ.....	5
Eingeschlossene Studien.....	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Endpunkte.....	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Bewertung des IQWiG	6
Bewertung der AkdÄ.....	6
Fragestellung 1.....	6
Fragestellung 2.....	7
Fazit.....	7
Fragestellung 1	7
Fragestellung 2.....	7
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Mit Eptinezumab wurde ein weiterer monoklonaler Antikörper zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen.

Eptinezumab ist ein rekombinanter humanisierter Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper, der an die α - und β -Formen des menschlichen Calcitonin-Gen-Related-Peptide(CGRP)-Liganden mit niedriger picomolarer Affinität (4 bzw. 3 pM Kd) bindet. Eptinezumab verhindert die Aktivierung der CGRP-Rezeptoren und damit die nachgeschaltete Kaskade physiologischer Ereignisse, die mit der Entstehung von Migräneanfällen verbunden sind (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14, Tab. 4]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eptinezumab

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

Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

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

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

Bewertung der AkdÄ

Für beide Fragestellungen sieht die AkdÄ die jeweilige ZVT als adäquat an. Sie entspricht den Leitlinien (2;3) und der klinischen Praxis. Einschränkend ist anzumerken, dass Botulinumtoxin A in Fragestellung 1 nur für einen Teil der Population geeignet ist, nämlich nach vorliegender Evidenz und Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne (2;3).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier für keine der beiden Fragestellungen Studien vor, in denen Eptinezumab mit der ZVT verglichen wurde. Stattdessen legt er einen indirekten Vergleich mit Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo vor.

Eingeschlossene Studien

Zur Fragestellung 1 legt der pU keine Daten zum Zusatznutzen vor. Alle weiteren Anmerkungen beziehen sich daher ausschließlich auf Fragestellung 2. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.18–I.29]

Bewertung der AkdÄ

Die Behandlungsphase der Studie DELIVER (Eptinezumab) (4) betrug 24 Wochen, die der Studie FOCUS (Fremanezumab) (5) 12 Wochen. Die Behandlungsphasen sind ausreichend. In den beiden Studien DELIVER und FOCUS sind Alter, Geschlechtsverteilung und monatliche Kopfschmerztage repräsentativ für die Zielgruppe der Wirkstoffe.

Allerdings unterscheidet sich in beiden Studien die Anzahl der monatlichen Migränetage kaum von der Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage (siehe IQWiG-Dossierbewertung, Tabelle 8). Patientinnen und Patienten mit einer hochaktiven Migräne, um die es hier geht, haben jedoch auch meist Kopfschmerzen, welche die Definition einer Migräne nicht erfüllen. Schon die Definition der chronischen Migräne der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD) (6) macht dies deutlich, indem sie mindestens 15 monatliche Kopfschmerztage fordert, von denen mindestens acht die Kriterien einer Migräne erfüllen müssen. Dies spricht für eine klinisch nicht ausreichend differenzierte Datenerhebung in beiden Studien.

Auch die Art des Versagens vorausgehender Therapien wurde in beiden Studien nicht sachgerecht ermittelt. In Tabelle 8 der IQWiG-Dossierbewertung finden sich für die DELIVER-Studie zwar Angaben zu unzureichender Wirksamkeit und schlechter Verträglichkeit der Vortherapien. Kontraindikationen, die in der klinischen Praxis der wahrscheinlich häufigste Grund für den Nichteinsatz eines Wirkstoffs sind, werden in der DELIVER-Studie jedoch nur für einen von 284 Patienten berichtet (4). In der FOCUS-Studie fehlen Angaben zum Versagen der Vortherapien vollständig (5).

Endpunkte

Bewertung der AkdÄ

Die vom IQWiG ausgewählten Endpunkte sind adäquat (siehe IQWiG-Dossierbewertung, Tabelle 10) und liegen für beide Studien vor.

Im indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator finden sich keine Unterschiede zwischen Eptinezumab und Fremanezumab hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Morbidität und Patient-reported Outcomes (Nebenwirkungen, Kopfschmerztage pro Monat, Lebensqualität). Für den primären Endpunkt monatliche Migränetage ist allerdings ein indirekter Vergleich zwischen Eptinezumab und Fremanezumab nicht möglich. Das IQWiG bewertet das Verzerrungspotenzial der FOCUS-Studie für den primären Endpunkt der monatlichen Migränetage als hoch. Grund dafür sind die offenbar sehr lückenhaften Einträge in den elektronischen Patiententagebüchern, die durch die angewendeten Hochrechnungen und LOCF (Last-Observation-Carried-Forward)-Verfahren nur unzureichend kompensiert werden können. Gleichzeitig fehlen in der Studie Angaben zur Häufigkeit und Verteilung der Datenlücken (siehe IQWiG-Dossierbewertung, Fußnoten der Tabellen 11 und 12). Aufgrund dieser methodischen Schwäche ist kein aussagefähiger indirekter Vergleich von Eptinezumab und Fremanezumab möglich, der für eine Nutzenbewertung herangezogen werden könnte. Dessen ungeachtet zeigen die Daten keinen relevanten Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an.

Die geringe Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (1,4 %) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (0 %) sowie kein Todesfall in der Studie DELIVER (4) bei einer Responderrate (> 50 % weniger Migränetage im Vergleich zu Baseline) von 30,1 % (nach Abzug der Responderrate in der Placebogruppe) spricht für ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis von Eptinezumab. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.32–I.41; Tab. 10–14]

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des IQWiG

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

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eptinezumab im Vergleich zu Fremanezumab.

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

Bewertung der AkdÄ

Fragestellung 1

Die AkdÄ sieht für Eptinezumab keinen Zusatznutzen, da vom pU keine Daten vorgelegt wurden.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht für Eptinezumab keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da im Hinblick auf den primären Endpunkt die Datenqualität der FOCUS-Studie für einen indirekten Vergleich nicht ausreicht. Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte ergeben sich im indirekten Vergleich keine signifikanten bzw. klinisch relevanten Vorteile für Eptinezumab.

Fazit

Fragestellung 1

Die AkdÄ sieht für Eptinezumab in der Indikation unbehandelte sowie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, einen **Zusatznutzen** gegenüber der ZVT als **nicht belegt** an.

Fragestellung 2

Die AkdÄ sieht für Eptinezumab in der Indikation erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, einen **Zusatznutzen** gegenüber der ZVT als **nicht belegt** an.

Literaturverzeichnis

1. Lundbeck GmbH: Fachinformation "Vyepti 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG): S1-Leitlinie: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor - Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030_D_Ges_fuer_Neurologie/030-057addendum_S1_Migraene-Therapie-Prophylaxe_2020-02-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). AWMF-Register-Nr.: Ergänzung zu 032/057, Stand: 30. August 2019.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG): S1-Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-057I_S1_Migraene-Therapie_2020-12.pdf (letzter Zugriff: 8. Dezember 2022). AWMF-Register-Nr.: 032/057, Stand: 4. Oktober 2019.
4. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P et al.: Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 597-607.
5. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al.: Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1030-1040.
6. <https://ichd-3.org/de/1-migrane/> (IHS Classification ICHD-3: Migräne). Letzter Zugriff: 8. Dezember 2022.