



HTA Austria

Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH

Calcitonin-Gene-Related- Peptide-Antagonisten zur Prävention von Migräne

Zusammenfassung und Bewertung des BAG
/RACS HTA-Berichts 2023

Zusammenfassung

HTA-Informationdienst Rapid Review Nr.: 011

Projektteam

Projektleitung: Dr. Reinhard Jeindl
Projektbearbeitung: Sarah Wolf, MSc.

Projektbeteiligung

Interne Begutachtung PD Dr. Claudia Wild

Korrespondenz: sarah.wolf@aihta.at

Diese Zusammenfassung basiert auf folgendem Bericht/This summary is based on the following report:
Nicolopulos, K. et al. Calcitonin gene-related peptide antagonists for the prevention of migraine. Royal Australasian College of Surgeons on behalf of the Federal Office of Public Health (FOPH). August 2023.
<https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungentarife/hta/hta-projekte/cgrp-antagonists.html>. Zugegriffen am 22.01.2024.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

© 2024 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH
Garnisongasse 7/Top20 | 1090 Wien – Österreich
<https://www.aihta.at/>

Für den Inhalt verantwortlich:
Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Geschäftsführung

Die **HTA-Informationdienst Rapid Reviews** dienen der Veröffentlichung der Ergebnisse zu Anfragen von österreichischen Sozialversicherungen.

Die **HTA-Informationdienst Rapid Reviews** werden über den Dokumentenserver „<https://eprints.aihta.at/view/types/his.html>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

HTA-Informationdienst Rapid Review Nr.: 011

© 2024 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung und Bewertung des BAG /RACS HTA-Berichts 2023.....	5
Hintergrund und Fragestellung.....	5
Methode des BAG /RACS HTA-Berichts 2023.....	6
Ergebnisse.....	8
Diskussion.....	11
Fazit.....	12
Literatur.....	13
Appendix.....	14

Abbildungsverzeichnis

Abbildung A- 1: Studienauswahlprozess (PRISMA flow diagram)	18
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle A- 1: ROBIS Bewertung des BAG /RACS HTA-Berichts durch das AIHTA.....	14
Tabelle A- 2: Einschlusskriterien für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse	15
Tabelle A- 3: Zusammenfassung der Methode der ökonomischen Evaluation.....	17

Zusammenfassung und Bewertung des BAG /RACS HTA-Berichts 2023

Das Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) identifizierte ein Health Technology Assessment (HTA), welches die Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Antagonisten zur Prävention von Migräne, darunter **Erenumab (Aimovig®)**, **Fremanezumab (Ajovy®)**, **Galcanezumab (Emgality®)** und **Eptinezumab (Vyepiti®)**, evaluierte [1]. Das HTA wurde vom Royal Australasian College of Surgeons (RACS) **im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)** der Schweizerischen Eidgenossenschaft durchgeführt. Gemäß dem ROBIS-Tool stuft das AIHTA das HTA mit einer **hohen Vertrauenswürdigkeit** ein (siehe Tabelle A- 1 im Anhang). Daher wurden keine weiteren Recherchen durchgeführt und das identifizierte HTA auf den folgenden Seiten zusammengefasst.

RACS-HTA 2023 im Auftrag des Schw. BAG

zu Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Antagonisten bei Migräne

von AHTA zusammengefasst

Hintergrund und Fragestellung

Migräne ist eine häufige neurologische Erkrankung. Gemäß den diagnostischen Kriterien der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen gibt es die Unterteilungen in Migräne ohne und mit Aura¹, sowie in chronische² und episodische Migräne³.

Unterteilung: chronische/episodische Migräne mit/ohne Aura

In der Global Burden of Disease Studie von 2019 zu Ursachen für Beeinträchtigungen steht Migräne an zweiter Stelle, bei Frauen unter 50 Jahren an erster Stelle. Für Europa werden die jährlichen Migränekosten auf rund 111 Milliarden Euro geschätzt, wobei die durchschnittlichen jährlichen Kosten pro Erwachsenen im Alter von 18-65 Jahren 1.222 Euro betragen. Diese Schätzungen umfasst direkte (Medikamente, ambulante Gesundheitsversorgung, Krankenhausaufenthalte) und indirekte Kosten (verringerte Arbeitsproduktivität).

jährlichen Gesamtkosten für Migräne auf rund 111 Mrd. Euro in Europa geschätzt

Bis dato gibt es keine Heilung für Migräne. Behandlungsmöglichkeiten umfassen nicht-pharmakologische, sowie akute oder präventive Therapien. Die nicht-pharmakologischen Behandlungen, darunter Änderungen des Lebensstils, Achtsamkeitsübungen und Nahrungsergänzungsmittel, werden häufig in Kombination mit pharmakologischen Wirkstoffen eingesetzt. Akuttherapien, z.B. Analgetika, Antiemetika und Triptane, dienen dazu, Migränesymptome zum Zeitpunkt des Anfalls zu lindern. Im Gegensatz dazu zielen präventive Behandlungen, wie Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsiva, Antidepressiva und CGRP-Antagonisten darauf ab, Häufigkeit, Schwere und Dauer der zu erwartende Anfälle zu verhindern bzw. zu verringern. Die Leitlinie der European Headache Federation empfiehlt den Einsatz von

gemäß der Leitlinie der European Headache Federation: Einsatz von CGRP-Antagonisten für Pat. empfohlen, bei denen ≥ 2 andere präventive Therapien versagt haben

¹ Migräne mit Aura ist gekennzeichnet durch ≥ 2 der folgenden reversiblen Störungen: Seh-, Sinnes-, Sprach-, motorische, Hirnstamm- und/oder Netzhautstörungen.

² Die chronische Migräne ist durch ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten gekennzeichnet, wobei ≥ 8 Kopfschmerztage pro Monat Merkmale einer Migräne aufweisen müssen.

³ Die episodische Migräne ist durch < 15 Kopfschmerztage pro Monat über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten gekennzeichnet, wobei ≥ 8 Kopfschmerztage pro Monat Merkmale einer Migräne aufweisen müssen.

CGRP-Antagonisten bei Patient*innen mit episodischer oder chronischer Migräne, bei denen mindestens zwei der üblichen medikamentösen Therapien versagt haben oder die aufgrund von Komorbiditäten, Nebenwirkungen oder mangelnder Compliance andere präventive Maßnahmen nicht durchführen können [2].

EMA-Zulassung der 4
CGRP-Antagonisten:

Erenumab (2018),
Galcanzumab (2018),
Fremanzumab (2019)
und Eptinezumab (2022)

Die vier untersuchten CGRP-Antagonisten wurden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Migräneprävention bei erwachsenen Patient*innen mit mindestens vier Migränetage pro Monat zugelassen:

- Erenumab (Aimovig®) im Juli 2018,
- Galcanzumab (Emgality®) im November 2018,
- Fremanzumab (Ajovy®) im März 2019 und
- Eptinezumab (Vyepti®) im Jänner 2022.

Fragestellung:
Neubewertung zu
Wirksamkeit, Sicherheit,
Kosten-Nutzwert-
Verhältnis &
Budgetauswirkungen von
4 CGRP-Antagonisten zur
Migräneprävention

Die vier CGRP-Antagonisten wurden auch von der Schweizerischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde (Swissmedic) zugelassen. In Bezug auf die Erstattung wurden Erenumab und Fremanzumab bis Februar 2024 sowie Galcanzumab und Eptinezumab bis April 2024 *vorübergehend* in die Spezialitätenliste aufgenommen. Für die Entscheidung über die fortführende Erstattung wurden die klinische Wirksamkeit und Sicherheit, das Kosten-Nutzwert-Verhältnis und die Auswirkungen auf das Kostenbudget der vier CGRP-Antagonisten im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung der Migräneprävention, zu anderen CGRP-Antagonisten und zu Placebo bei Patient*innen mit episodischer und chronischer Migräne neu bewertet.

Methode des BAG /RACS HTA-Berichts 2023

systematische Suchen in
6 Datenbanken, letzte
Suche im März 2022

Update-Suchen in 5
Datenbanken bis Februar
2023

Studienauswahl: alle
Schritte im 4-Augen-
Prinzip

Metaanalysen & RCTs
bevorzugt

Das RACS führte erste systematische Literaturrecherchen in sechs Datenbanken durch (Medline, Embase, Cochrane Library, EconLit, International Network of Agencies for Health Technology Assessment [INAHTA], Cost-Effectiveness Analysis [CEA] Registry). Die letzte Suche fand am 9. März 2022 statt. Zwischen dem 9. März 2022 und dem 9. Februar 2023 führte das RACS weitere Update-Recherchen in fünf Datenbanken (Ovid, Cochrane Library, EconLit, INAHTA-Datenbank und CEA-Register) durch, um weitere Literatur zu erfassen, die zwischenzeitlich veröffentlicht wurde. Zusätzlich wurden Recherchen zu laufenden Studien in ClinicalTrials.gov und im EU-Register für klinische Studien, sowie zu relevanten HTA-Berichten auf Websites von HTA-Instituten durchgeführt.

Metaanalysen wurden für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse bevorzugt, gefolgt von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und nicht-randomisierten Kontrollstudien. Für RCTs galt als Einschlusskriterium die Publikation innerhalb der letzten zehn Jahre und für nicht-randomisierte Kontrollstudien innerhalb der letzten fünf Jahre. Die Suchergebnisse wurden anhand von Titel und Abstract unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Tabelle A- 2 im Anhang) gesichtet. Die potenziell relevanten Artikel wurden im Volltext überprüft. Alle Schritte wurden von zwei unabhängigen RACS-Autor*innen durchgeführt. Konflikte über den Einschluss von Studien wurden im Konsens beigelegt.

Aus den eingeschlossenen Studien wurden Studiencharakteristika, Patient*innen-Charakteristika, Eigenschaften der Intervention und Vergleichsintervention sowie die Ergebnisse zu den vorab definierten Endpunkten extrahiert. Wenn mehr als zwei RCTs mit denselben Endpunkten in derselben Population, bei gleicher Intervention und Vergleichsintervention identifiziert wurden, führte das RACS eine eigene Metaanalyse durch. Konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, wurden die Ergebnisse narrativ präsentiert. Die Ergebnisse der Literatur, die nach dem 9. März 2022 publiziert worden war, wurden narrativ zusammengefasst. Das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen RCTs bewertete das RACS mit dem Cochrane Risk of Bias Tool Version 2.0 und die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz gemäß dem GRADE⁴-Ansatz. Die Datenextraktion erfolgte ebenfalls im 4-Augen-Prinzip, wobei Unstimmigkeiten auch durch Diskussion geklärt wurden.

Für die Kosten-Nutzwert-Analyse entwickelte das RACS ein Markov-Modell. Für das Modell wurden Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien berücksichtigt. Dabei wurden nur jene Studien herangezogen, welche speziell Patient*innen mit früherem Therapieversagen (mindestens zwei vorangegangene präventive Therapieversuche) inkludierten. Zudem wurde im ökonomischen Modell Placebo als Komparator verwendet, da die Patient*innen in den Placeboarmen der klinischen Studien begleitende Medikamente einnehmen durften. Die Ergebnisse des Modells wurden unter anderem als inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnisse (ICUR⁵) dargestellt. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen, z.B. zu unterschiedlichen Dosierungen, Medikamentenkosten oder Swiss-Diagnosis-related Groups, präsentiert. Darüber hinaus führte das RACS eine Budget-Impact-Analyse durch. Die detaillierten Methoden der ökonomischen Evaluation sind in Tabelle A- 3 im Anhang dargestellt.

primäre Analyse:
Metaanalyse mit ≥ 2 RCTs,
ansonsten narrativ

Update-Analyse: narrativ

RoB-Bewertung von RCTs
mit Cochrane Risk of Bias
Tool Version 2.0

Einschätzung der
Vertrauenswürdigkeit
mittels GRADE

ökonomische Evaluation:
Markov-Modell mit
Sensitivitätsanalysen,
sowie eine Budget-Impact
Analyse

⁴ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

⁵ Incremental cost-utility ratio

Ergebnisse

Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse

Eingeschlossene Studien

insgesamt 27 RCTs für die primäre Analyse eingeschlossen:

8 RCTs zu Erenumab vs. Placebo & 1 RCT zu Erenumab vs. Topiramamat (n=5.057 Pat.)

3 RCTs zu Eptinezumab vs. Placebo (n=2.101 Pat.)

7 RCTs zu Fremanezumab vs. Placebo (n=4.245 Pat.)

7 RCTs zu Galcanezumab vs. Placebo & 1 RCT zu Galcanezumab 120 mg vs. Galcanezumab 240 mg (n=4.501 Pat.)

Großteil der RCTs zu Frauen & episodischer Migräne

22/27 RCTs mit geringem Verzerrungsrisiko eingestuft

Update-Recherchen: 3 neue RCTs zu Erenumab, Eptinezumab & Galcanezumab

2/3 RCTs mit niedrigem Verzerrungsrisiko

Insgesamt wurden 27 RCTs (in 44 Publikationen) für die primäre Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse berücksichtigt. Der detaillierte Studienauswahlprozess ist im PRIMSA-Flussdiagramm im Anhang dargestellt (Abbildung A- 1):

- Acht RCTs lieferten Daten zum Vergleich von **Erenumab** mit Placebo, und ein RCT verglich Erenumab mit Topiramamat. Die Dauer der Behandlung reichte von drei bis sechs Monaten. Die durchschnittliche Stichprobengröße betrug 577 (Range: 246-955) mit insgesamt 5.057 Patient*innen in allen neun multizentrischen Studien. Das Durchschnittsalter lag zwischen 37,1 und 45 Jahren.
- Drei RCTs berichteten über Daten zum Vergleich von **Eptinezumab** mit Placebo. Die Dauer der Behandlung reichte von drei bis neun Monaten. Die durchschnittliche Stichprobengröße betrug 665 (Range: 364-1072) mit insgesamt 2.101 Patient*innen in allen drei multizentrischen Studien. Die Patient*innen hatten ein Durchschnittsalter zwischen 36,7 und 41 Jahren.
- Sieben RCTs berichteten über Daten zum Vergleich von **Fremanezumab** mit Placebo. Die Dauer der Behandlung lag zwischen zwei und drei Monaten. Die durchschnittliche Stichprobengröße betrug 571 (Range: 177-1.130) mit insgesamt 4.245 Patient*innen in allen sieben multizentrischen Studien. Das Durchschnittsalter lag zwischen 40 und 46,8 Jahren.
- Sieben RCTs berichteten über Daten zum Vergleich von **Galcanezumab** mit Placebo, und ein RCT verglich Galcanezumab in der Dosierung 120 mg mit 240 mg. Die Dauer der Behandlung reichte von drei bis zwölf Monaten. Die durchschnittliche Stichprobengröße betrug 459 (Range: 207-1.113) mit insgesamt 4.501 Patient*innen in allen acht multizentrischen Studien. Die Patient*innen hatten ein Durchschnittsalter zwischen 39,1 und 46,3 Jahren.

In allen 27 RCTs war der Großteil der Patient*innen weiblich. Es gab mehr Studien zu episodischer Migräne (15 RCTs) als zu chronischer Migräne (7 RCTs) und fünf RCTs umfassten eine gemischte Population.

Das RACS bewertete die Mehrheit der 27 eingeschlossenen RCTs (n=22) mit einem geringen Verzerrungsrisiko, ein RCT mit einem mittlerem („some concerns“) und vier RCTs mit einem hohen Verzerrungsrisiko. Das hohe Verzerrungsrisiko resultierte vor allem aus fehlenden Daten und selektiver Ergebnisberichterstattung.

Die Update-Recherchen ergaben drei zusätzliche RCTs (4 Publikationen): Ein multizentrischer RCT verglich Erenumab mit Placebo bei chronischen Migräne-Patient*innen (n=557). Ein weiterer multizentrischer RCT verglich Eptinezumab mit Placebo in einer gemischten Population (n=890). Der dritte multizentrische RCT berichtete Daten zum Vergleich von Galcanezumab mit Placebo bei Patient*innen mit episodischer Migräne (n=520). Zwei RCTs wurden mit einem geringen Verzerrungsrisiko und der dritte RCT einem mittleren Verzerrungsrisiko („some concerns“) bewertet.

Primäre Analyse

Die Mehrheit der 27 eingeschlossenen RCTs berichteten über eine statistisch signifikante Reduktion der monatlichen Migräne- und Kopfschmerztage, eine statistisch signifikante Verbesserung der >50%igen Ansprechrate und über statistisch signifikante Verbesserungen der Lebensqualität in Bezug auf alle vier CGRP-Antagonisten im Vergleich zu Placebo bei episodischer und chronischer Migräne. Die Evidenz war **am stärksten für die CGRP-Antagonisten, Erenumab gefolgt von Galcanezumab**. Darüber hinaus zeigte der Großteil der eingeschlossenen Studien eine statistisch signifikante Reduktion der Tage, an denen Medikamente zur akuten Behandlung benötigt wurden, für alle CGRP-Antagonisten im Vergleich zu Placebo. Daten zur Schmerzintensität der Migräne wurden lediglich in einzelnen Studien präsentiert.

Ebenso wie in der gesamten Patientenpopulation (erwachsene Patient*innen mit episodischer oder chronischer Migräne, unabhängig von der Therapielinie) konnte die Wirksamkeit in Subgruppenanalysen zu erwachsenen Patient*innen, bei denen mindestens zwei vorherige präventive Behandlungen nicht angesprochen haben, nachgewiesen werden. Die Subgruppenanalysen wurden für die Studien zu Erenumab und für jeweils eine Studie zu Fremanezumab und Galcanezumab durchgeführt. Die Analysen zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung der monatlichen Migränetag bei Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab, der monatlichen Kopfschmerztage bei Fremanezumab, der >50%igen Ansprechrate bei Erenumab und Galcanezumab, der Lebensqualität bei Fremanezumab und Galcanezumab, sowie keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse bei Erenumab und Fremanezumab im Vergleich zu Placebo bei chronischer und/oder episodischer Migräne.

Nur wenige Studien berichteten unerwünschte Ereignisse. Soweit berichtet, zeigten die Studien keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen oder behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen zwischen CGRP-Antagonisten und Placebo bei episodischer und chronischer Migräne. Keine Studie berichtete zu den Endpunkten, Mortalität und unerwünschte Ereignisse, nach Absetzen der Behandlung (**Rebound-Effekt**). Die Evidenz zur Sicherheit der CGRP-Antagonisten war für Erenumab am stärksten, gefolgt von Fremanezumab und Galcanezumab.

In den Studien, die Sicherheitsdaten zur Subpopulation berichteten, konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse zwischen CGRP-Antagonisten und Placebo bei episodischer und chronischer Migräne festgestellt werden.

Update-Analyse

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse von zwei der drei RCTs stimmten im Allgemeinen mit den Ergebnissen der primären Analyse überein. Der dritte RCT präsentierte Ergebnisse zu Eptinezumab 100 mg oder 300 mg versus Placebo in einer gemischten Migräne-Population. Der RCT zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der monatlichen Migräne- und Kopfschmerztage und des Medikamentengebrauchs, sowie eine statistisch signifikante Verbesserung der >50%igen Ansprechrate und der Lebensqualität. Wie auch in der primären Analyse wurden keine statistisch signifikanten Un-

Wirksamkeitsergebnisse: CGRP-Antagonisten vs. Placebo: statistisch signifikant weniger monatliche Migräne- & Kopfschmerztage, verbesserte >50%ige Ansprechrate & Verbesserung der Lebensqualität

Wirksamkeitsdaten zur Subpopulation: statistisch signifikante Verbesserung der monatlichen Migränetag bei Erenumab, Fremanezumab & Galcanezumab vs. Placebo

Sicherheitsergebnisse: wenige Studien berichteten Sicherheitsdaten: keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet

Sicherheitsdaten zur Subpopulation: auch keine statistisch signifikanten Unterschiede berichtet

Update-Analyse: großteils keine neuen Erkenntnisse, außer Eptinezumab vs. Placebo in gemischter Population zeigte zusätzlich eine statistisch signifikante Reduktion des Medikamentenverbrauchs

terschiede hinsichtlich der Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, festgestellt.

Ökonomische Evaluation

Kosten-Nutzwert-Analyse

Kosten-Nutzwert-Analyse:
CGRP-Antagonisten
scheinen für chronische
Migräne-Pat.
kosteneffektiver zu sein

Einflussfaktoren auf
Kosteneffektivität, z.B.
Arzneimittelkosten,
Ansprechraten und
Nutzwerte

Die Kosten-Nutzenwert-Analyse von CGRP-Antagonisten im Vergleich zur Standardbehandlung ergab ein ICUR zwischen 134.152 und 318.982 Schweizer Franken (CHF) pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY⁶) über einen Analysezeitraum von einem Jahr bei episodischer Migräne und 53.067 bis 84.033 CHF pro gewonnenem QALY bei chronischer Migräne. Gemäß dieser Analyse sind CGRP-Antagonisten bei chronischer Migräne kosteneffektiver.

Die Sensitivitätsanalysen zeigten, dass die im Modell verwendeten Annahmen zu den Arzneimittelkosten einen großen Effekt auf die Kosteneffektivität (ICUR) hatten. Darüber hinaus waren die Rate der monatlichen Migränetage bei den Patient*innen, die die Behandlung abbrachen, die Ansprechraten und der geschätzte Nutzwert weitere wichtige Annahmen, die die Model-
l-ergebnisse beeinflussten.

Budget-Impact Analyse

Budgetauswirkungen:
steigende Nettokosten für
CGRP-Antagonisten zu
erwarten

Die Analyse der Auswirkungen auf das Budget ergab, dass die Kosten für CGRP-Antagonisten im Jahr 2021 auf 19,3 Millionen CHF und im Jahr 2022 auf 25,5 Millionen CHF geschätzt wurden. Geht man von einer hypothetischen Inanspruchnahme von 10%, 25% und 50% aus, steigen die Nettokosten für CGRP-Antagonisten bis 2026 auf 79,9, 199,8 bzw. 400,9 Millionen CHF zu aktuellen Preisen.

detaillierte Ergebnisse im
originalen Bericht

Die detaillierten Ergebnisse zu den einzelnen Arzneimitteln sind im originalen HTA-Bericht dargestellt [1].

Laufende Studien

27 laufende Studien
identifiziert (15 kontrolliert
vs. 12 nicht-kontrolliert)

Mehrheit der
identifizierten Studien mit
Follow-up ≤12 Monaten

geplanter
Studienabschluss: 2025

Das RACS identifizierte 27 laufende Studien zur Bewertung von Erenumab (n=13), Eptinezumab (n=5), Fremanezumab (n=3) und Galcanezumab (n=3) sowie von mehr als einem CGRP-Antagonisten (n=2). Die häufigste Vergleichsintervention in den Studien ist Placebo (n=12), während weitere 12 Studien keinen Vergleich machen. Zwei Studien vergleichen Erenumab mit oralen präventiven Therapien und eine Studie vergleicht Galcanezumab mit Rimegepant. Vierzehn Studien werden in einer gemischten Population von Patient*innen mit episodischer und chronischer Migräne durchgeführt oder die Art der Migräne wurde nicht angegeben. Sieben Studien werden mit Patient*innen mit episodischer und sechs mit Patient*innen mit chronischer Migräne durchgeführt. Die Mehrheit der identifizierten laufenden Studien hat einen Nachbeobachtungszeitraum von unter 12 Monaten. Lediglich für zwei einarmige Studien wurde eine längere Nachbeobachtung angegeben

⁶ Quality-adjusted life-year (QALY)

(NCT05064371: 68 Wochen; NCT0408431: 128 Wochen). Alle Studien werden voraussichtlich bis Juli 2025 abgeschlossen sein.

Diskussion

Diese Zusammenfassung präsentiert den RACS HTA-Bericht, in dem die Wirksamkeit, Sicherheit, Kosteneffektivität und Budgetauswirkungen von vier CGRP-Antagonisten, Erenumab (Aimovig®), Fremanezumab (Ajovy®), Galcanezumab (Emgality®) und Eptinezumab (Vyepti®) im Vergleich zur Standardversorgung, zu anderen CGRP-Antagonisten oder zu Placebo als Vorbeugung episodischer und chronischer Migräne bewertet wurden.

Die Ergebnisse des BAG /RACS HTA-Berichts stimmen mit den Ergebnissen anderer HTA-Berichte überein, darunter die Berichte der Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH) [3, 4, 5] und die Empfehlungen des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [6, 7, 8] zu Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Der BAG /RACS HTA-Bericht betrachtete jedoch eine breitere Population inklusive chronischer und episodischer Migräne-Patient*innen, während der NICE-Bericht nur Patient*innen berücksichtigte, bei denen mehr als drei präventive Behandlungen keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt hatten.

Das RACS legte dar, dass sich die größte **Lücke der verfügbaren Evidenz** zu den CGRP-Antagonisten für die Migräneprävention aus den wenigen verfügbaren RCTs zum **Vergleich der CGRP-Antagonisten mit der Standardbehandlung**, einschließlich Betablockern, Kalziumantagonisten, Antikonvulsiva und Antidepressiva, ergab. Folglich konnten **keine evidenzbasierten Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit und Sicherheit von CGRP-Antagonisten im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung** gezogen werden. In Anbetracht dieser fehlenden Daten und der Tatsache, dass die **Einnahme von Akutmedikamenten in mehreren Placeboarmen erlaubt** war, wurden die Placeboarme im ökonomischen Modell als Vergleichsgruppe verwendet.

Zusätzlich betonte das RACS, dass **keine Aussagen zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit** der CGRP-Antagonisten möglich waren, da die Nachbeobachtungszeiträume der eingeschlossenen RCTs unter 12 Monaten lagen. Diese kurzen Nachbeobachtungszeiträume limitierten auch die ökonomischen Schätzungen, da das Modell einen Zeithorizont von einem bis zehn Jahren verfolgte.

Darüber hinaus veranschaulichte das RACS, dass die verfügbare Evidenz nicht ausreichte, um darzulegen, ob der Wechsel von einem CGRP-Antagonisten zu einem anderen bei Patient*innen, die zuvor mit einem anderen CGRP-Antagonisten unzureichend behandelt worden waren, wirksam ist.

Die Identifizierung von insgesamt 18 Stellungnahmen zur klinischen Praxis, Leitlinien, Konsenserklärungen und Technologiebewertungsleitlinien ergab, dass in den Leitlinien eine gewisse **Uneinigkeit über den Einsatz von CGRP-Antagonisten** zur Behandlung der chronischen und episodischen Migräne besteht, z.B. hinsichtlich der Zielpopulation (≥ 2 bis ≥ 8 monatlichen Migränetage) oder der Behandlungslinie (präventive Erstlinientherapie gemäß der Mexican Association of Headache and Migraine versus Zweit- oder Drittlinientherapie in den meisten anderen Ländern).

BAG /RACS-HTA 2023 zu 4 CGRP-Antagonisten für die Migräneprävention

Ergebnisse des BAG /RACS-HTAs stimmen mit den Ergebnissen der CADTH & NICE Berichte überein

Vergleich CGRP-Antagonisten vs. Standardbehandlungen unzureichend
→ Placeboarme Vergleichsgruppe im ökonomischen Modell

keine Aussagen zur langfristigen (>12 Monate) Wirksamkeit & Sicherheit möglich → problematisch für Modellberechnungen mit Zeithorizont bis zu 10 Jahre

fehlende Evidenz zur Wirksamkeit von CGRP-Antagonistenwechsel

teilweise Unterschiede in den Leitlinien bzgl. dem CGRP-Einsatz z.B. hinsichtlich der Zielpopulation oder der Behandlungslinie

Fazit

<p>CGRP vs. Standardbehandlung: keine evidenzbasierten Schlussfolgerungen möglich</p>	<p>Das RACS kommt zum Schluss, dass die verfügbare Evidenz keine Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit und Sicherheit von CGRP-Antagonisten im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung zulässt.</p>
<p>CGRP vs. Placebo: signifikanter Unterschied bzgl. des Nutzens jedoch NICHT bzgl. der Sicherheit</p>	<p>Im Vergleich zu Placebo inklusive unterstützender Maßnahmen zeigte der Einsatz von CGRP-Antagonisten eine statistisch signifikante Reduktion der monatlichen Kopfschmerz- und Migränetage, signifikant mehr Patient*innen, die auf die Therapie ansprachen, und eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Zudem wurden keine Unterschiede in der Anzahl der schwerwiegenden und behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse oder der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, festgestellt. Darüber hinaus ergab die ökonomische Evaluation, dass der Einsatz von CGRP-Antagonisten bei chronischer Migräne kosteneffektiver ist als bei episodischer Migräne. Eine Senkung der Preise für CGRP-Antagonisten würde deren Kosteneffektivität deutlich verbessern und damit die Auswirkungen auf das Kostenbudget verringern.</p>
<p>CGRP bei chronischer Migräne kosteneffektiver · Verbesserung durch Senkung der Arzneimittelpreise</p>	
<p>in Zukunft RCTs mit Standardtherapie als Komparator & Follow-up >12 Monate notwendig</p>	<p>Künftige RCTs zu CGRP-Antagonisten im Vergleich zur Standardbehandlung mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum von über 12 Monaten sind erforderlich, um zu bestätigen, dass die präventive Wirksamkeit der CGRP-Antagonisten im Vergleich zu anderen präventiven Migräne-Standardtherapien besteht und über die Zeit stabil bleibt, und um Unsicherheiten hinsichtlich der langfristigen Kostenergebnisse zu verringern.</p>

Literatur

- [1] Nicolopoulos, K. et al. Calcitonin gene-related peptide antagonists for the prevention of migraine. Royal Australasian College of Surgeons on behalf of the Federal Office of Public Health (FOPH). August 2023.
<https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta/hta-projekte/cgrp-antagonists.html>. Zugegriffen am 22.01.2024.
- [2] Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. The Journal of Headache and Pain. 2019;20(1):6
- [3] CADTH. Erenumab 2020: <https://www.cadth.ca/erenumab>. Zugegriffen am 12.02.2024.
- [4] CADTH. Fremanezumab 2021: <https://www.cadth.ca/fremanezumab>. Zugegriffen am 12.02.2024.
- [5] CADTH. Galcanezumab 2021: <https://www.cadth.ca/galcanezumab>. Zugegriffen am 12.02.2024.
- [6] NICE. Erenumab for preventing migraine: Technology appraisal guidance [TA682] 2021: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta682>. Zugegriffen am 12.02.2024.
- [7] NICE. Fremanezumab for preventing migraine: Technology appraisal guidance [TA764] 2022: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta764> Zugegriffen am 12.02.2024.
- [8] NICE. Galcanezumab for preventing migraine: Technology appraisal guidance [TA659] 2020: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta659>. Zugegriffen am 12.02.2024.

Appendix

Tabelle A- 1: ROBIS Bewertung des BAG /RACS HTA-Berichts durch das AIHTA

	<i>D1: study eligibility criteria</i>	<i>D2: identification and selection of studies</i>	<i>D3: data collection and study appraisal</i>	<i>D4: synthesis and findings</i>	<i>Overall risk of bias</i>
<i>BAG/RACS [1]</i>	<i>LOW⁷</i>	<i>LOW⁸</i>	<i>LOW⁹</i>	<i>LOW¹⁰</i>	<i>LOW¹¹</i>

Abbreviation: AIHTA – Austrian Institute for Health Technology Assessment, HTA – Health Technology Assessment, RACS - Royal Australasian College of Surgeons

⁷ Considerable effort has been made to clearly specify the review question and objectives, and to justify appropriate and detailed eligibility criteria that have been adhered to during the review.

⁸ Given the review question and eligibility criteria as assessed in Domain 1, a substantial effort has been made to identify as many relevant studies as possible through a variety of search methods using a sensitive and appropriate search strategy and steps were taken to minimise bias and errors when selecting studies for inclusion (update search and assessment).

⁹ Given the studies included in the review as assessed in domain 2, risk of bias was assessed using appropriate criteria, data extraction and risk of bias assessment involved two reviewers, and relevant study characteristics and results were extracted.

¹⁰ The synthesis is unlikely to produce biased results because any limitations in the data were overcome, or the findings were so convincing that the limitations would have little impact.

¹¹ The findings of the review are likely to be reliable. Phase 2 did not raise any concerns with the review process or concerns were appropriately considered in the review conclusions. The conclusions were supported by the evidence and included consideration of the relevance of included studies.

Tabelle A- 2: Einschlusskriterien für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse

Population	<p>1. Erwachsene Patient*innen, bei denen eine episodische Migräne diagnostiziert wurde (<15 Kopfschmerztag pro Monat): <i>Subgruppe 1:</i> Patient*innen, bei denen seit ≥ 1 Jahr eine episodische Migräne diagnostiziert wurde (d. h. Migräneattacken von ≥ 4 Stunden an ≥ 8 Tagen pro Monat) und die auf ≥ 2 andere Präventionstherapien (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsiva oder das Antidepressivum Amitriptylin) nicht oder nur unzureichend ansprachen.</p> <p>2. Erwachsene Patient*innen, bei denen eine chronische Migräne diagnostiziert wurde (≥ 15 oder mehr Kopfschmerztag pro Monat seit ≥ 3 Monaten, mit ≥ 8 Migränetagen pro Monat): <i>Subgruppe 2:</i> Patient*innen, bei denen seit ≥ 1 Jahr eine chronische Migräne diagnostiziert wurde (d. h. Migräneattacken, die an ≥ 15 Tagen pro Monat >4 Stunden andauern) und die auf ≥ 2 andere Präventionstherapien (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsiva oder das Antidepressivum Amitriptylin) nicht oder nur unzureichend ansprachen.</p> <p><i>Ausschluss: Pädiatrische Patient*innen (<18 Jahre)</i></p>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erenumab (Aimovig®): 70 oder 140 mg monatlich ■ Fremanezumab (Ajovy®): 225 mg monatlich oder 675 mg vierteljährlich ■ Galcanezumab (Emgality®): 120 mg monatlich (Startdosis: 240 mg) ■ Eptinezumab (Vyepi®): 100 mg oder 300 mg vierteljährlich
Vegleichs-intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Placebo ■ Standard-Migräneprävention: <ul style="list-style-type: none"> ■ Betablocker: Propranolol, Metoprolol ■ Kalzium-Antagonist: Flunarizin ■ Antikonvulsiva: Topiramate ■ Antidepressiva: Amitriptylin ■ Andere CGRP-Antagonisten (d.h. Vergleich jeder Intervention mit jeder der anderen)
Endpunkte	<p>Klinische Endpunkte: <i>Kritische Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Monatliche Migräne- und Kopfschmerztag ■ Ansprechrate (definiert als $\geq 50\%$ Verringerung der durchschnittlichen Anzahl von Tagen mit Migräne nach 6 Monaten Behandlung im Vergleich zur vorherigen Behandlung) ■ Gesundheitsbezogene und migränespezifische Lebensqualität (HIT-6, MSQ, MIDAS, EQ-5D, SF-36) ■ Mortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UEs) <p><i>Wichtige Endpunkte:</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anzahl der Tage pro Monat mit einer Migräne, die mit akuten Schmerzmitteln behandelt werden muss (d.h. monatliche Migränetage mit akutem Medikamenteneinsatz) ■ Schmerzintensität bei Migräne/Kopfschmerzen (VAS, NRS) ■ Therapietreue ■ Behandlungsbedingte UEs ■ Schwerwiegende UEs, die zum Abbruch der Behandlung führen ■ Schwerwiegende UEs nach Absetzen der CGRP-Antagonisten (z. B. Rebound-Effekt) <p>Gesundheitsökonomische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Kosten ■ Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis ■ Analyse der Budgetauswirkungen
Studiendesign	<p>Hierarchischer Auswahlprozess:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Metaanalysen ■ Randomisierte Kontrollstudien (RCTs) ■ Nicht-randomisierte Kontrollstudien
Stichprobengröße	≥50 Patient*innen
Sprache	Englisch, Französisch, Deutsch and Italienisch

*Einschlusskriterien des BAG /RACS HTA-Berichts [1] nach dem PICO-Schema; Unterteilung in kritische und wichtige Endpunkte durch das AIHTA basierend auf dem GRADE-Assessment vom RACS.
 Abkürzungen: CGRP - Calcitonin gene-related peptide, EQ-5D - European quality of life 5 dimensions, HIT-6 - Headache impact test, MIDAS - Migraine disability assessment test, MSQ - Migraine-specific quality of life questionnaire, NRS - numerische Bewertungsskala, RCT – randomised controlled study, SF-36 - Short form 36, VAS - visuelle Analogskala*

Tabelle A- 3: Zusammenfassung der Methode der ökonomischen Evaluation

Perspektive	Kostenträger des Gesundheitssystems (Schweiz)
Population	Schweizer Patient*innen, bei denen seit ≥ 1 Jahr eine episodische Migräne diagnostiziert wurde und die auf ≥ 2 andere Präventionstherapien nicht oder nur unzureichend angesprochen haben, sowie Patient*innen, die seit ≥ 1 Jahr unter chronischer Migräne leiden und auf ≥ 2 andere Präventionstherapien nur unzureichend angesprochen haben.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Erenumab (Aimovig®) ■ Fremanezumab (Ajovy®) ■ Galcanezumab (Emgality®) ■ Eptinezumab (Vyepti®)
Vergleichsintervention	Best Supportive Care (d.h. Placeboarm der RCTs, da diese RCTs zusätzlich zum Placebo die gleichzeitige Einnahme von Migräne-Medikamenten zuließen)
Art der ökonomischen Evaluation	Kosten-Nutzwert-Analyse
Zeithorizont	1, 5 und 10 Jahre
Quellen	Veröffentlichte Metaanalysen, RCTs, Beobachtungsstudien, Spezialitätenliste, TARMED, Swiss DRG, Expert*innen-Meinungen aus der Schweiz
Kosten	Direkte medizinische Kosten in CHF (z.B. Arzneimittelkosten, Kosten für ambulante und stationäre medizinische Versorgung)
Nutzwert	Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs)
Diskontrate	3,0% pro Jahr für Kosten und QALYs

Charakteristika des ökonomischen Modells entnommen aus dem BAG /RACS HTA-Bericht [1]

Abkürzungen: CHF - Schweizer Franken, DRG - diagnosebezogene Gruppe, QALYs – quality-adjusted life-years, RCT - randomisierte kontrollierte Studie

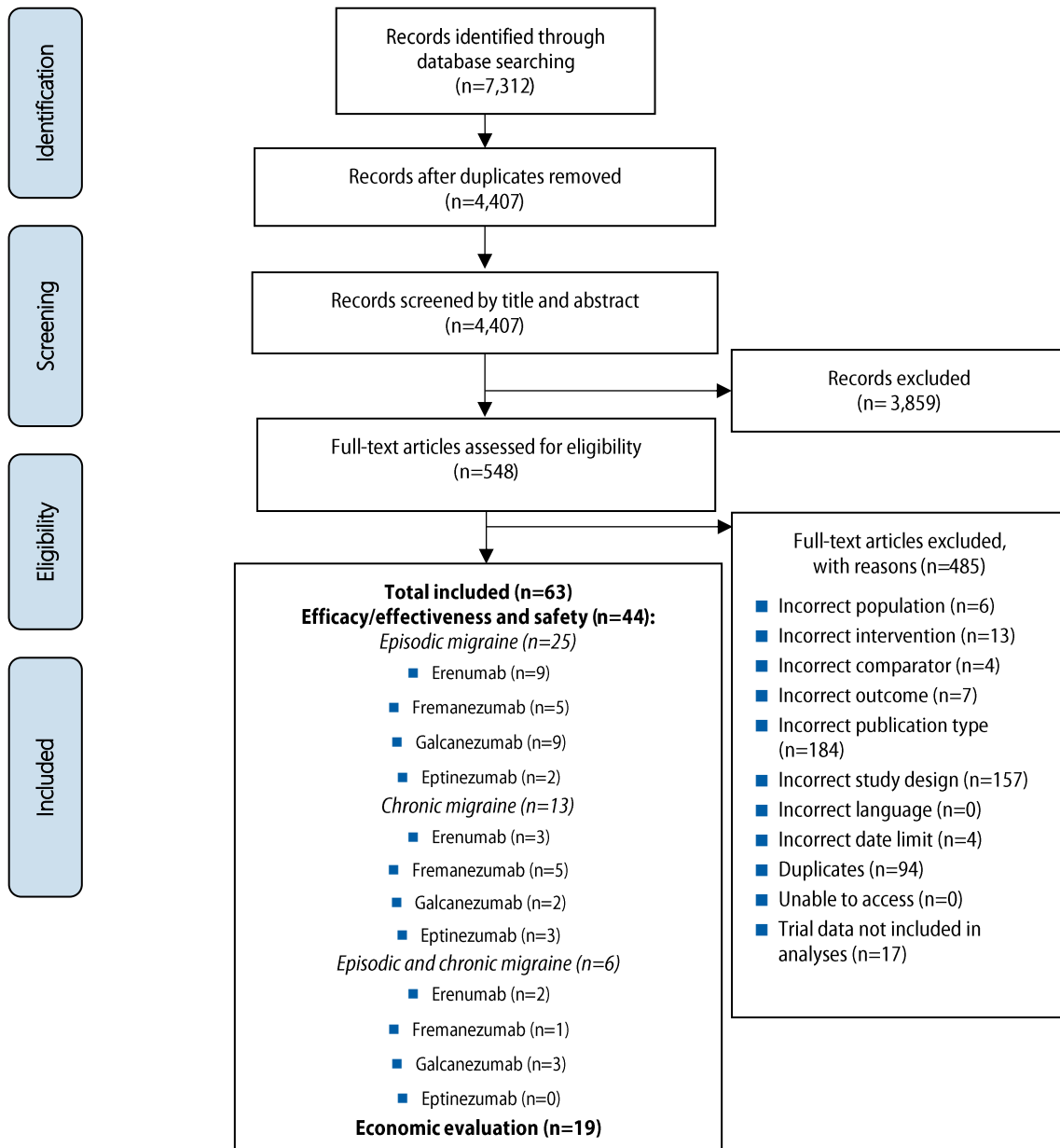


Abbildung A- 1: Studienauswahlprozess (PRISMA flow diagram); Quelle: entnommen aus dem BAG /RACS HTA-Bericht [1]

Abkürzungen: n=publications



HTA Austria
Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH