



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

warcg@zinl.nl

2023026788

Datum 11 juli 2023
Betreft GVS-advies 'Uitbreiding nadere voorwaarde CGRP-remmers Aimovig® (erenumab), Emgality® (galcanezumab) en Ajovy® (fremanezumab)'

Onze referentie

2023026788

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 27 februari 2023 (kenmerk CIBG-23-0541) verzocht u Zorginstituut Nederland om u te adviseren over uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden voor toepassing van de subcutane CGRP-remmers Aimovig® (erenumab), Emgality® (galcanezumab) en Ajovy® (fremanezumab) bij de preventie van episodische migraine (EM) voor de plaats, die door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) daarvoor is aangegeven. U gaf aan, dat de beroepsgroep een plaats ziet voor deze CGRP-remmers als profylaxe van EM bij volwassen patiënten met tenminste 4 migrainedagen per maand, als laatste behandeloptie, te weten na falen van 5 categorieën van migraineprofylactica. Het Zorginstituut heeft de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden dienovereenkomstig beoordeeld, en zich daarbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). In de bijgevoegde rapporten treft u de bevindingen en overwegingen dienaangaande aan.

Achtergrond

Op 17 september 2021 informeerde het Zorginstituut u dat de 3 bovengenoemde CGRP-remmers een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van placebo bij patiënten met therapieresistente chronische migraine (CM) bij wie topiramaat/valproaat én botulinetoxine A onvoldoende werken. Deze CGRP-remmers behoorden daarmee tot de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut adviseerde u om hen in een groep van onderling vervangbare geneesmiddelen op te nemen op bijlage 1A, en nadere voorwaarden te verbinden aan hun vergoeding. Daarna zijn tussen zorgverzekeraars en neurologen ook gepast-gebruik-afspraken (*start- en stopcriteria*) gemaakt als voorwaarden voor vergoeding; zie adviesbrief d.d. 17 september 2021 (ref. 2021017995) en bijgevoegd farmacotherapeutisch rapport (p. 13 – 14). Deze CGRP-remmers worden sindsdien onder deze voorwaarden vergoed voor therapieresistente CM.

Huidige aanvraag

De 3 registratiehouders van deze CGRP-remmers vragen nu gezamenlijk om uitbreiding van de bovengenoemde vergoedingsvoorwaarden voor therapieresistente EM. Hun groepsaanvraag sluit aan bij de aanvullende plaatsbepaling van de beroepsgroep (NVN) als profylaxe van therapieresistente EM bij volwassen patiënten met tenminste 4 migrainedagen per maand (MMD)

met een CGRP-remmer als laatste behandeloptie, na falen op behandeling met de in de NVN-richtlijn 'Medicamenteuze behandeling migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn' (2017) genoemde huidige 5 categorieën van migraineprophylactica.

Zorginstituut Nederland

Datum

11 juli 2023

Onze referentie

2023026788

Therapeutische waarde

In klinische studies trad bij 25% van de patiënten met therapieresistente EM een vergeleken met placebo klinisch relevant effect op bij gebruik van een CGRP-remmer: namelijk, tenminste een halvering van het aantal migrainedagen per maand. Dat geldt mogelijk ook voor het aantal dagen dat acute, (migrainespecifieke) medicatie moet worden gebruikt. Dit betekent dat iedere individuele patiënt met therapieresistente EM bij gebruik van een CGRP-remmer een even grote kans heeft op een klinisch relevant effect, maar dat dit effect niet bij al deze patiënten daadwerkelijk zal optreden. Evenals bij de eerdere beoordeling bij therapieresistente CM zullen daarom stopcriteria van belang zijn als aanvullende voorwaarden om hun doelmatige inzet te borgen. Een gunstig effect van CGRP-remmers op vermindering van het aantal migrainedagen per maand blijft behouden bij langdurig gebruik (1 tot 5 jaar). Het gebruik van een CGRP-remmer heeft mogelijk ook een positief en klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven van patiënten met therapieresistente EM.

Het gebruik van een CGRP-remmer leidt vergeleken met placebo op korte termijn noch tot meer ernstige bijwerkingen noch tot meer stakers van de behandeling vanwege bijwerkingen. Ook in langer durend onderzoek tot 1 jaar lijken CGRP-remmers goed te worden verdragen.

Het Zorginstituut is op bovenstaande gronden tot de eindconclusie gekomen dat de subcutane CGRP-remmers ook bij de behandeling van volwassen patiënten met therapeutische EM voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis van de beoordeelde data concludeert het Zorginstituut dat zij een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van placebo bij de profylaxe van therapieresistente EM met tenminste 4 migrainedagen per maand, na falen op behandeling met de in de eerdergenoemde NVN-richtlijn vermelde 5 categorieën van migraineprophylactica.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Op grond van de aannames omtrent onder andere het aantal patiënten en de marktpenetratie zal vergoeding van deze CGRP-remmers bij profylaxe van EM gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €10,3 miljoen (scenario 1) en €20,3 miljoen (scenario 2) in het derde jaar na uitbreiding van de voorwaarden. Scenario 1 gaat uit van het percentage patiënten dat in de beoordeelde studies een klinisch relevant, positief effect had bij behandeling met een CGRP-remmer. Op grond van de 'strenge studiecriteriën' staakte echter een 'hoog' aantal patiënten de behandeling wegens onvoldoende effectiviteit. Scenario 2 gaat ervan uit dat in de klinische praktijk in Nederland een aanzienlijk groter percentage patiënten langer doorbehandeld wordt dan in studieverband het geval zou zijn, en dat dan dus dienovereenkomstig ook een 'lager' aantal patiënten de behandeling (snel) staakt.

Het grote verschil tussen deze scenario's hangt daarmee samen met de grote onzekerheid over het aantal patiënten met EM, dat in de praktijk na 6 maanden daadwerkelijk doorbehandeld wordt met deze CGRP-remmers. Uit een door het Zorginstituut uitgevoerde analyse van recente declaratiedata betreffende hun gebruik bij CM blijkt, dat het aantal patiënten dat langer doorbehandeld zal worden waarschijnlijk inderdaad aanzienlijk hoger zal liggen dan in klinische

studies is gemeten (*en dat ook het uitgangspunt vormde in de BIA voor CM*), omdat aangenomen kan worden dat de gepast gebruik afspraken zoals die nu gelden voor CM ook voor EM zullen gaan gelden.

Zorginstituut Nederland

Datum

11 juli 2023

Onze referentie

2023026788

Kosteneffectiviteit

Op diverse belangrijke punten hebben de registratiehouders noch de cruciale scenario-analyses noch de essentiële én beschikbare gegevens (met de door het Zorginstituut gewenste kwaliteit) aangeleverd, die volgens het Zorginstituut voor zorgvuldige beoordeling van de kosteneffectiviteit noodzakelijk waren; zelfs niet na specifieke en herhaalde schriftelijke verzoeken van het Zorginstituut. Er is daardoor sprake van gebrek aan transparantie in, en onvoldoende kwaliteit en representativiteit van de farmaco-economische analyse. Hierdoor is het voor het Zorginstituut niet mogelijk om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van de CGRP-remmers bij de behandeling van patiënten met therapieresistente EM. De farmaco-economische analyse is van onvoldoende kwaliteit om de uitkomsten daarvan te kunnen gebruiken bij besluitvorming.

Advies

Hoewel het Zorginstituut heeft vastgesteld dat de CGRP-remmers therapeutisch effectief zijn bij profylaxe van EM, kan het Zorginstituut nu geen valide en betrouwbare uitspraak doen over hun kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut kan u, daarin unaniem gesteund door zijn Wetenschappelijke Adviesraad, dus helaas ook vooralsnog niet met de vereiste zorgvuldigheid adviseren over uitbreiding van de huidige bijlage 2 voorwaarden voor gebruik van de subcutane CGRP-remmers Aimovig (erenumab), Emgality (galcanezumab) en Ajovy (fremanezumab) voor profylaxe van EM.

Hoogachtend,



Peter Siebers

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport s.c. CGRP-
mAbs erenumab, fremanezumab,
galcanezumab (Aimovig, Ajovy, Emgality®)
bij de behandeling van therapieresistente
episodische migraine

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum juni 2023
Status Definitief

Colofon

| | |
|----------------|--|
| Zaaknummer | 2022009828 |
| Volgnummer | 2022014952 |
| Contactpersoon | mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl |
| Auteur(s) | mw. M.K. Schutte |
| Afdeling | Sector Zorg, afdeling Pakket |

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 18

2.3 Selectiecriteria 18

3 Resultaten 21

3.1 Resultaten literatuursearch 21

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 21

3.3 Gunstige effecten interventie 24

3.4 Ongunstige effecten 35

3.5 Ervaring 38

3.6 Toepasbaarheid 38

3.7 Gebruiksgemak 39

4 Eindbeoordeling 41

4.1 Bespreking relevante aspecten 41

4.2 Eindconclusie 43

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 45

5.1 Oud advies 45

5.2 Nieuw advies 45

Bijlage 1: Zoekstrategie 47

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies en studies gebruikt voor aanvullende toetsing 49

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 53

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 55

Bijlage 5: Baselinekarakteristieken studies met s.c. CGRP-mAbs bij EM met (een subgroep) ≥ 2 eerder gefaalde behandelingen. 57

Bijlage 5a: Verschillen in definities in studies met s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente episodische migraine 59

Bijlage 6a: Risico op bias 61

Bijlage 6b Uitkomsten bij therapieresistente EM in RCT's voor erenumab, fremanezumab en galcanezumab 62

Bijlage 6c: Uitkomsten op Kwaliteit van Leven bij therapieresistente EM in RCT's voor erenumab, fremanezumab en galcanezumab 64

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 65

Literatuur 67

Afkortingen

| Afkorting | Omschrijving |
|------------------|---|
| AMD | Acute maandelijkse migrainedagen |
| BI | Betrouwbaarheidsinterval |
| CGRP | calcitonin gene-related peptide |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CM | chronische migraine |
| CSR | clinical study report |
| EM | episodische migraine |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European public assessment report |
| FU | Follow up |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HR | Hazard ratio |
| IHS | International Headache Society |
| LSM | least squares mean |
| mAbs | monoklonale antilichamen |
| mga | met gereguleerde afgifte |
| MCID | Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference) |
| MID | minimal important difference |
| MIDAS | Migraine Disability Assessment Questionnaire |
| MMD | (aantal) maandelijkse migrainedagen (monthly migraine days) |
| MOH | medicatieovergebruikshoofdpijn |
| MPFID | Migraine Physical Function Impact Diary |
| MSQ | Migraine-specific Quality of Life Questionnaire |
| MSQ-EF | Migraine-specific Quality of Life Questionnaire – Emotional Function |
| MSQ-RFP | Migraine-specific Quality of Life Questionnaire – Role Function Preventive |
| MSQ-RFR | Migraine-specific Quality of Life Questionnaire – Role Function Restrictive |
| NA | not applicable |
| NSAID | Non-steroidal anti-inflammatory drug |
| PRO | Patient-reported outcome |
| QM | maandelijks (elke 4 weken) |
| RCT | Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek |
| RR | Relatieve risico (risk ratio) |
| SC | Subcutaan |
| SF-36 | Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey |
| SMD | Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference) |
| SmPC | Samenvatting van de productkenmerken |
| WHO | World Health Organization |

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van de s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab (Aimovig®, Ajovy®, Emgality®) bij de behandeling van therapieresistente episodische migraine. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Groepsaanvraag gezamenlijke fabrikanten

De s.c. CGRP-mAbs worden nu onder voorwaarden vergoed voor therapieresistente chronische migraine (CM). In een eerdere beoordeling van erenumab als migraineprofylaxe heeft het Zorginstituut een gelijke waarde met topiramaat vastgesteld. Op grond daarvan is de verwachting dat een CGRP mAb geen meerwaarde heeft t.o.v. een van de andere migraineproylactica.

De voorliggende aanvraag betreft een groepsaanvraag van de 3 fabrikanten om de vergoedingsvoorwaarden van de 3 s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab en galcanezumab uit te breiden voor de subgroep therapieresistente episodische migraine (EM). Deze aanvraag sluit aan bij de plaatsbepaling van de werkgroep CGRP-mAbs van de NVN/NHV.^[1] Hierin is de subgroep therapieresistente EM gedefinieerd als de groep patiënten met EM met tenminste 4 migrainedagen per maand (MMD) met een CGRP-mAb als laatste behandeloptie, na falen op behandeling met de in de NVN-richtlijn 'Medicamenteuze behandeling migraine en MOH' (2017) genoemde huidige 5 categorieën van migraineproylactica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β -blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclische antidepressivum (amitriptyline) (ongeacht de volgorde). Omdat het gaat om uitbehandelde patiënten kan worden vergeleken met placebo. De s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab zijn daarom vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Onderbouwing met gepubliceerde studie-uitkomsten

Er zijn 3 RCT's gevonden met (vooraf gespecificeerde subgroepen van) patiënten met EM die de populatie van de PICO met therapieresistente EM het best benaderen: 1 met erenumab, 1 met fremanezumab en 1 met galcanezumab. De uitkomsten van de relevante armen van deze studies zijn gepoold. Vervolgens is vanuit gepubliceerde subgroepanalyses nagegaan of er voldoende vertrouwen is om deze waarden te extrapoleren naar de beoogde populatie in de PICO.

Gunstige effecten

Een s.c. CGRP-mAb (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) in de geregistreerde dosis eenmaal per maand/kwartaal gegeven als subcutane injectie vermindert op de korte termijn bij patiënten met therapieresistente EM *mogelijk* [lage kwaliteit van bewijs] het aantal MMD (na falen op 5 categorieën) klinisch relevant in vergelijking met placebo. Dat geldt *mogelijk* [lage kwaliteit van bewijs] ook voor het aantal dagen dat acute (migrainespecifieke) medicatie moet worden gebruikt.

In een conservatieve responsanalyse (uitgaande van tenminste een halvering van het aantal MMD als respons) treedt *waarschijnlijk* bij 1 op de 4 behandelde patiënten tenminste een halvering op van het aantal MMD. Omdat de beroepsgroep als klinische relevantiegrens een minder strenge respons aanhoudt van $\geq 50\%$ gemeten over tenminste 3 van 6 maanden is de verwachting dat de NNT in

werkelijkheid lager ligt dan 4, en dat minder dan 4 patiënten behandeld moeten worden om bij 1 patiënt een klinisch relevant effect te behalen. Voor de individuele patiënt is er kans op een klinisch relevant effect, maar dit effect zal niet bij alle patiënten daadwerkelijk optreden. Net als bij de eerdere beoordeling van therapieresistente CM zullen daarom stopcriteria van belang zijn als aanvullende voorwaarden om doelmatige inzet te borgen.

De verwachting dat waarschijnlijk bij 1 op de 4 therapieresistente patiënten een halvering van het aantal MMD zal optreden, acht het Zorginstituut voor hen van belang. Een NNT van 4 of minder acht het Zorginstituut hier van klinisch belang.

De kwaliteit van leven uitkomsten bevestigen een gunstig effect op de kwaliteit van leven. Het effect op enkele kwaliteit van leven-uitkomstmaten is klinisch relevant. De effecten van s.c. CGRP-mAbs op vermindering van het aantal MMD blijven behouden in extensiestudies van 1 tot 5 jaar.

Ongunstige effecten:

Een s.c. CGRP-mAb (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) in de geregistreerde dosis eenmaal per maand/kwartaal gegeven als subcutane injectie geeft op de korte termijn *waarschijnlijk* [redelijke kwaliteit van bewijs] niet meer ernstige bijwerkingen dan placebo en leidt evenmin tot meer stakers vanwege bijwerkingen. Ook in langer durende open studies tot 1 jaar lijkt een s.c. CGRP-mAb goed te worden verdragen. Meest gerapporteerde bijwerkingen zijn obstipatie en reacties op de injectieplaats.

Het is nog onduidelijk of patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis s.c. CGRP-mAbs veilig kunnen gebruiken. Op grond van hun werkingsmechanisme moet rekening worden gehouden met cardiovasculaire bijwerkingen.

S.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij therapieresistente EM. Op basis van de data concludeert het Zorginstituut dat zij een meerwaarde hebben ten opzichte van placebo bij de profylaxe van therapieresistente EM met tenminste 4 MMD na falen op behandeling met de in de huidige NVN-richtlijn genoemde 5 categorieën van migraineprofylactica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β -blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclisch antidepressivum (amitriptyline); ongeacht de volgorde. Voor deze patiënten is een s.c. CGRP-mAb een laatste, vergoede behandeloptie. Hierbij vormen niet zozeer farmacologische als wel prijsoverwegingen het uitgangspunt.

Naschrift na vragen in de consultatie

Hoewel dit momenteel onderzocht wordt, is er (nog) geen wetenschappelijk robuust klinisch bewijs dat de inzet van een tweede CGRP-remmer na falen van een eerste therapeutisch zinvol is. Het advies in het FT rapport van de s.c. CGRP-mAbs bij CM^[2] uit 2021 om na falen van een eerste CGRP-mAb een proef met gebruik van een 2e CGRP-mAb uit te sluiten, geldt daarom nog steeds onverkort.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 12 juni 2023

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van de s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab bij EM t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

| |
|---|
| <p><i>Stofnamen:</i> erenumab, fremanezumab, galcanezumab (Aimovig, Ajovy, Emgality®) oplossing voor subcutane injectie in injectiespuit en pen</p> |
| <p><i>Geregistreerde indicatie:</i> erenumab, fremanezumab, galcanezumab zijn geïndiceerd profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 MMD hebben.</p> |
| <p><i>Claim van de gezamenlijke fabrikanten:</i> De s.c. CGRP-mAbs hebben een therapeutische meerwaarde t.o.v. placebo voor de profylaxe van EM bij volwassenen met ten minste 4 MMD, als laatste behandeloptie na falen op behandeling met de in de huidige richtlijn genoemde 5 categorieën van migraineprofylactica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β-blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclisch antidepressivum (amitriptyline) (ongeacht de volgorde).</p> |
| <p><i>Doseringsadvies:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Erenumab: 70 mg s.c. 1x/4 weken. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 140 mg elke 4 weken.• Fremanezumab: Maandelijkse dosering: 225 mg s.c. 1x/maand Driemaandelijkse dosering: 675 mg s.c. 1x/drie maanden.• Galcanezumab: Startdosering: eenmalig 240 mg s.c. als oplaaddosis. Onderhoudsdosering 120 mg s.c. 1x/maand. <p>Staken van de therapie: Overweeg bij patiënten, die na 3 maanden behandeling geen respons hebben vertoond, de behandeling te staken. Evalueer daarna regelmatig de noodzaak om de behandeling voort te zetten.</p> |
| <p><i>Samenstelling:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Erenumab: oplossing voor s.c. injectie 70 mg en 140 mg in voorgevulde pen; 1 ml.• Fremanezumab: oplossing voor s.c. injectie met 225mg fremanezumab in voorgevulde pen of spuit; 1,5 ml.• Galcanezumab: oplossing voor s.c. injectie met 120 mg galcanezumab in voorgevulde pen; 1 ml. |
| <p><i>Werkingsmechanisme:</i> Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-monoklonaal antilichaam (CGRP-mAbs). CGRP is een neuropeptide dat de nociceptieve signalering moduleert. Het is een vasodilatator die in verband is gebracht met de pathofysiologie van migraine. Tijdens een migraineaanval is de CGRP-spiegel verhoogd. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend; algemeen wordt aangenomen dat een CGRP-mAb door modulatie van het trigeminale systeem migraine kan voorkomen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Erenumab is een humaan IgG2-monoklonaal antilichaam gericht tegen de CGRP-receptor.• Fremanezumab en galcanezumab (beide ook s.c. toegediend) verschillen van erenumab doordat zij niet binden aan de CGRP-receptor maar specifiek aan het CGRP peptide waardoor dit niet meer aan de CGRP-receptor kan binden. Fremanezumab is een gehumaniseerd IgG2Δa/kappa-antilichaam. |

Galcanezumab is een gehumaniseerd IgG4-monoklonaal antilichaam.

Bijzonderheden: De indicatie waarvoor de gezamenlijke fabrikanten vergoeding aanvragen is beperkter dan de geregistreerde indicatie, namelijk preventie van therapieresistente EM bij volwassenen met tenminste 4 MMD. De EMA heeft in februari 2020 een aanvraag voor registratie van galcanezumab bij clusterhoofdpijn afgewezen.^[3, 4]

Andere geregistreerde middelen voor de preventieve behandeling, die in de pijnpijn zitten voor een vergoedingsaanvraag:

- Een andere CGRP-mAb eptinezumab (i.v.). Deze bindt evenals fremanezumab, galcanezumab (beide s.c.) aan het CGRP peptide. Eptinezumab wordt echter i.v. toegediend en niet subcutaan zoals de andere CGRP-mAbs.
- Gepants: rimegepant (Vydura ®; Pfizer/Biohaven); oraal 75 mg; is geregistreerd voor de indicaties: acute behandeling van migraine en preventie van EM bij volwassenen met tenminste 4 migraine-aanvallen per maand; in de VS heeft het de merknaam Nurtec® (Biohaven Pharmaceuticals). Een andere gepant in de pijnpijn voor registratie is atogepant: preventie van CM [verwacht augustus 2023]; merknaam Qulipta; ook oraal; AbbVie); fase 2b/3 studie afgerond (NCT02848326). Gepants zijn 'small molecules' die aangrijpen op de CGRP-receptor; CGRP receptorantagonisten

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Migraine is een vaak familiair voorkomende, neurovasculaire aandoening met heftige aanvalsgwijze, eenzijdige hoofdpijn. De hoofdpijnaanvallen kunnen 4 - 72 uur aanhouden en belemmeren de dagelijkse activiteiten.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen episodische en chronische migraine.

Bij *episodische migraine (EM)* is er sprake van minder dan 15 dagen hoofdpijn per maand, gemeten over een periode drie maanden.

Chronische migraine (CM) is gedefinieerd als minimaal 15 dagen per maand hoofdpijn gedurende > 3 maanden waarvan minstens 8 dagen migraine per maand. EM kan overgaan in CM.^[5] De meeste patiënten met CM gebruiken teveel hoofdpijnmedicatie. Hierdoor gaat CM meestal samen met MOH. Ook comorbide depressie komt vaak voor bij CM. Er lijkt een driehoeksrelatie te bestaan tussen chronificatie van migraine, depressie en medicatieovergebruik. Comorbide depressie en allodynie (een lichte pijnprikkel wordt als een heftige pijn ervaren) tijdens een migraine aanval zijn factoren die het risico op chronificatie van migraine verhogen.^[6]

Menstruele migraine is migraine waarbij de aanval begint op de eerste dag van de menstruatie of max. twee dagen ervoor of erna, en waarbij er geen aanvallen tussen de menses voorkomen. Dit komt voor bij minder dan 10% van de vrouwen met migraine. Vaker treden ook aanvallen op tussen de menses. Dan is sprake van 'menstruatie gerelateerde migraine'.^[6]

Medicatieovergebruikshoofdpijn (MOH) is een aspecifieke hoofdpijn veroorzaakt door overmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn. Dit betreft overmatig gebruik van paracetamol of NSAID's ≥ 15 dagen/maand of van triptanen,

ergotamine, opiaten of een combinatie van gewone pijnstillers en triptanen ≥ 10 dagen/maand gedurende 3 maanden. Aangenomen wordt dat een groot deel van de patiënten met CM MOH heeft. Met name in de tweedelijnszorg is er een grote overlap (ong. 90%) van CM met MOH.^[6]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Migrainehoofdpijn is vaak pulserend, verergert bij inspanning en gaat vaak gepaard met misselijkheid en/of licht- of geluidsovergevoeligheid. Bij circa een derde van de patiënten kan de hoofdpijnaanval gepaard gaan (voorafgegaan of tijdens de aanval) met een aura. Dat is een reversibel focaal neurologisch symptoom dat zich kan uiten in één of meer neurologische symptomen zoals visusstoornissen (flikkerende sterretjes die zich over het gezichtsveld uitbreiden, donkere vlekken), en ook wel eenzijdige paresthesieën en/of een doof gevoel in de vingers en rond de mond. De hoofdpijn begint binnen een uur na het ontstaan van de aurasymptomen. Migraine met aura veroorzaakt waarschijnlijk alleen bij vrouwen een toename van de kans op een ischemisch CVA.

Daarnaast treden bij 20% van de patiënten op een dag tot twee uur vóór een aanval, zogenaamde prodromale verschijnselen op, zoals geeuwen, hyper- of hypoactiviteit, depressieve gevoelens, hypomane stemming, prikkelbaarheid of een stijve nek.^[7, 8, 6]

Door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, stond migraine bij mensen onder de 50 jaar op de 3e plaats in de Global Burden of Disease Study 2015 (GBD2015) van kwaliteit van leven beperkende aandoeningen.^[6, 7] In het GBD onderzoek uit 2019 staat hoofdpijn op de ranglijst voor ziektelast op de 15^e plaats voor alle leeftijden; ziektelast is uitgedrukt in het aantal 'Disability Adjusted Life Years' (DALY's)]. Voor de leeftijdsgroep van 25-49 jaar staat hoofdpijn in dit onderzoek uit 2019 op de 5^e plaats.^[9]

Migraine staat op de RIVM-ranglijst van aandoeningen op basis van ziektelast (in 2018) niet in de top-10 maar op de 62^e plaats; ziektelast is uitgedrukt in DALY's en bedraagt 5.500.^[10, 11] In hun reactie op de rapporten over CM gaven de NHV/NVN aan dat deze plaats samenhangt met een onderschatting van de prevalentie van migraine in huisartsenregistraties.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De 1-jaarsprevalentie van migraine in Europa is ongeveer 15% bij volwassenen; bij kinderen is deze ongeveer 5%.^[12, 5] In Nederland hebben ongeveer 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen; de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.^[6, 13]

Bij de meeste patiënten is er sprake van EM. Elk jaar transformeert 2,5% van de patiënten naar CM. Dit proces noemt men 'migraine chronificatie'. In Nederland gaat het om circa 50.000 patiënten per jaar.^[6] Per 2 jaar gaat bij 26% van de patiënten CM over in EM.

Bij 60% van vrouwen is een migraineaanval gerelateerd aan de menstruatie. De prevalentie van MOH in Nederland is 2,6%.^[6]

In 2021 waren er 283.800 patiënten met migraine bekend bij de huisarts: 60.300 mannen en 223.500 vrouwen. Dit komt overeen met 6,9 per 1.000 mannen en 25,3 per 1.000 vrouwen.^[10] De prevalentie is al jaren vrij stabiel. Zo waren er 279.900 prevalentie patiënten in 2019. Dit aantal is gebruikt in de rapporten over de s.c. CGRP-mAbs bij CM.

De incidentie en prevalentie van migraineprofylaxe zijn onduidelijk. Hierover zijn geen gegevens of betrouwbare schattingen bekend, alleen schattingen zonder gepubliceerde bronnen^[14]. De huidige werkgroep van de NVN¹ kan en wil geen inschatting van het aantal patiënten geven. De eerdere werkgroep van de NVN/NHV gaf in 2020 aan dat in Nederland in 2020 circa 16.000 patiënten met migraine werden behandeld in hoofdpijncentra en door algemene neurologen; en dat hiervan max. 11.000 patiënten met 6 of meer MMD (of 4 aanvallen) in aanmerking zouden komen voor behandeling met een s.c. CGRP-mAb nadat zij hebben gefaald op drie of vier profylactica. Hierbij maakte men geen onderverdeling in CM en EM.^[14]

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling EM

De farmacotherapeutische behandeling van migraine is beschreven in de NVN richtlijn (2017)^[6] en de NHG-standaard (2021)^[8]. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de aanvalsbehandeling en de onderhoudsbehandeling (profylaxe). Volgens de NVN richtlijn en de NHG-standaard kan profylaxe worden overwogen bij een aanvalsfrequentie van 2 of meer migraineaanvallen per maand (gedurende 3 maanden). Omdat migraineaanvallen 4 - 72 uur duren, voldoet de populatie met 4 of meer MMD gedurende 3 maanden hiermee aan het criterium voor migraineprofylaxe.

In de NHG standaard^[8] is het stappenplan bij migraineprofylaxe:

- 1 Candesartan of metoprolol (als bètablokker), beide voorkeursmiddelen.
- 2 Bij onvoldoende werkzaamheid of contra-indicatie het andere voorkeursmiddel
- 3 Amitriptyline komt op de derde plaats.
- 4 Een anti-epilepticum: topiramaat of valproïnezuur (tweedelijnszorg)
- 5 Flunarizine (tweedelijnszorg)

Het NHG adviseert het effect van een migraineproylacticum 3 maanden na volledige opbouw van de dosering te evalueren, en om bij een goed effect de behandeling gedurende 6 tot 12 maanden te continueren; en daarna de medicatie op proef af te bouwen. Indien de klachten weer toenemen adviseert het NHG de behandeling met het proylacticum te herstarten.

De NVN-richtlijn^[6] maakt een onderscheid tussen de onderhoudsbehandeling van EM en van CM. De richtlijn geeft aan dat er in de tweedelijnszorg onder de middelen voor de onderhoudsbehandeling van EM onvoldoende argumenten zijn voor een voorkeur op grond van effectiviteit, met uitzondering voor pizotifeen. De middelen voor de onderhoudsbehandeling hebben ten opzichte van placebo in het algemeen maar een beperkt effect: het aantal hoofdpijndagen per maand neemt met minder dan 1-2 dagen af. Wel is er de eerste maanden een aanzienlijke behandelrespons mede vanwege een aanzienlijk placebo-effect. Bij de keuze van het middel kunnen het bijwerkingenprofiel en de comorbiditeit (epilepsie, depressie, hoge bloeddruk) een rol spelen. Over de bijwerkingen concludeert de richtlijn dat deze bij alle middelen in meer of mindere mate worden gerapporteerd. Er zijn onvoldoende onderling vergelijkende data om te kiezen voor een middel. Het bijwerkingenprofiel van de middelen is doorgaans erg verschillend en kan meegewogen worden bij de keuze. De uiteindelijke in de richtlijn vermelde keuzevolgorde bij EM (tabel 1) is ingegeven door de ingeschatte veiligheid en verdraagbaarheid.

¹ Het rapport van de CGRP-mAbs bij CM^[2] verwijst naar een schriftelijk advies uit 2020 van een werkgroep van de NVN/NHV over start- en stopcriteria voor CGRP-mAbs bij de profylaxe van migraine. Dit is de zogenaamde *eerdere werkgroep*.

In januari 2022 heeft een *nieuwe werkgroep* van de NVN/NHV mondeling geadviseerd over o.a. startcriteria van CGRP-mAbs bij EM tijdens een vooroverleg van ZIN met de gezamenlijke fabrikanten. De adviezen van de beide werkgroepen verschillen op een aantal punten, o.a. over de klinische relevantiegrens van een gunstig effect. Om verwarring te voorkomen wordt in dit rapport gesproken over de *eerdere werkgroep* en de huidige/nieuwe werkgroep.

Tabel 1: Profylactica bij EM in de NVN richtlijn (uit opbouwschema bij volwassenen)

| | |
|---|---|
| Effectief, gunstig veiligheidsprofiel | Offlabel candesartan |
| | A. metoprolol of propranolol B. topiramaat C. offlabel valproaat mga (mannen) |
| Effectief, ongunstig veiligheidsprofiel | A. valproaat mga (niet vruchtbare vrouwen) B. flunarizine C. amitriptyline |
| Gering effectief | pizotifeen |

Eerdere ZIN beoordelingen van s.c. CGRP-mAbs bij EM en CM

In een eerdere beoordeling van erenumab voor een bredere populatie van EM en CM concludeerde ZIN dat erenumab een gelijke waarde had als topiramaat^[15]. Op grond daarvan is de verwachting dat een s.c. CGRP mAb als zodanig geen aantoonbare meerwaarde heeft t.o.v. een van de andere migraineprofylactica.

ZIN heeft de minister toen geadviseerd erenumab niet op te nemen in het GVS vanwege de hoge(re) meerkosten in vergelijking met topiramaat. Wel is ZIN gezien de hoge ziektelast met de beroepsgroep in gesprek gegaan over de formulering van een subgroep van deze patiëntenpopulatie waarvoor wel een meerwaarde zou kunnen worden vastgesteld.^[15] In 2020 bracht de Nederlandse Hoofdpijnvereniging (NHV) daarover namens de NVN een advies uit: *'Voorstel voor criteria voor subgroepen van migraine patiënten die in aanmerking zouden moeten komen voor vergoeding binnen de basisverzekering van profylactische behandeling met CGRP remmers'*^[14] Ondertussen waren ook 2 andere CGRP-mAbs (fremanezumab en galcanezumab) voor deze indicatie geregistreerd. Volgens de NHV waren er geen onderlinge verschillen tussen de 3 CGRP-mAbs. Er kon worden uitgegaan van een groepeffect. Na een gezamenlijke groepsaanvraag voor CM zijn zij in 2021 samen in een nieuw te vormen groep/cluster op bijlage 1A gekomen met vergoedingsvoorwaarden voor de subgroep therapieresistente CM.^[2]

De s.c. CGRP-mAbs worden momenteel vergoed voor de profylaxe van CM bij volwassenen onder de volgende vergoedingsvoorwaarden:

'uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar en ouder met chronische migraine na uitsluiten of behandeling van medicatieovergebruikshoofdpijn en na falen van profylactische behandeling met:

- 1) minimaal twee maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en*
- 2) minimaal twee pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens PREEMPT protocol, tenzij het een verzekerde betreft met chronische migraine die op 17 september 2021 al in het kader van een managed access program met een CGRP-remmer werd behandeld.'*

Aanvullend zijn tussen zorgverzekeraars en neurologen de volgende gepast-gebruik-afspraken (start-stopcriteria)^{*2} als voorwaarden voor vergoeding afgesproken^[16]:

1. De indicatiestelling voor de behandeling van CM met CGRP-remmers wordt gesteld door een neuroloog met aandachtsgebied hoofdpijn.
2. Overmatig gebruik van acute medicatie (aanvalsbehandeling), gedefinieerd volgens de ICHD-3 criteria, dient uitgesloten dan wel volgens de NVN richtlijn

² * Criteria zoals bedoeld in de brief van het Zorginstituut van 17 september 2021 aan Staatssecretaris Blokhuis (referentie 2021017995)

- behandeld te zijn. Wanneer er ondanks een adequaat uitgevoerde onttrekking in het verleden geen conversie naar EM is geweest, hoeft er geen nieuwe onttrekking plaats te vinden voordat met CGRP-remmers behandeld mag worden.
3. Behandelingen volgens de richtlijn met (in ieder geval) valproaat of topiramaat hebben gefaald of zijn gecontra-indiceerd. Onder falen zijn inbegrepen:
 - a. Onvoldoende verbetering ondanks adequate dosering en duur van de behandeling volgens de NVN richtlijn;
 - b. Onacceptabele bijwerkingen.
 4. Falen van of contra-indicatie voor de behandeling met botulinetoxine-A volgens PREEMPT protocol (minimaal 2 aaneengesloten cycli van elk 3 maanden).
 5. Het effect van de behandeling met CGRP-remmers wordt gemonitord door een neuroloog met aandachtsgebied hoofdpijn met behulp van een hoofdpijndagboek voorafgaand aan en gedurende de behandeling. De behandeling wordt gedurende de eerste 6 maanden 3-maandelijks geëvalueerd en nadien minimaal jaarlijks.
 6. De behandeling wordt in samenspraak met de patiënt gestaakt indien:
 - a. Na 6 maanden er geen afname is van het aantal migrainedagen met minimaal 30% gedurende ten minste de helft van het aantal maanden óf de patiënt zelf aangeeft onvoldoende baat te hebben;
 - b. Er sprake is van onacceptabele bijwerkingen/veiligheidsrisico.

De claim in de huidige vergoedingsaanvraag voor de CGRP-mAbs bij EM

Op grond van de eerdere beoordeling van erenumab en de plaats van de orale migraineproylactica in de Nederlandse richtlijnen is de verwachting dat een CGRP-mAb als zodanig geen aantoonbare meerwaarde heeft t.o.v. een van de andere migraineproylactica. De voorliggende aanvraag is een nieuwe groepsaanvraag om de vergoedingsvoorwaarden van de 3 s.c. CGRP-mAbs uit te breiden met een subgroep met EM: voor de profylaxe van EM bij volwassenen met ≥ 4 MMD, als laatste behandeloptie. De laatste behandeloptie is gedefinieerd als falen op 5 categorieën van migraineproylactica (ongeacht de volgorde). Deze aanvraag sluit aan bij de plaatsbepaling van de s.c. CGRP-mAbs bij EM door de nieuwe werkgroep CGRP-mAbs van de NVN/NHV³. Deze werkgroep verwacht voor de 3 s.c. CGRP-mAbs een meerwaarde te kunnen definiëren bij de volgende subgroep met EM ^[1]:

- met tenminste 4 MMD [gedurende 3 maanden] en
- als laatste behandeloptie, d.w.z. na falen op behandeling met de in de richtlijn genoemde huidige 5 categorieën van migraineproylactica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β -blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclisch antidepressivum (amitriptyline); ongeacht de volgorde.

Omdat deze populatie een benadering is van in de Nederlandse klinische praktijk uitbehandelde patiënten kunnen de CGRP-mAbs in deze beoordeling worden vergeleken met placebo.

In een scoping in oktober 2022 gaf de NVN aan dat CGRP-mAbs erg effectief zijn en onderling nauwelijks verschillen in effectiviteit. CGRP-mAbs 'genezen' migraine niet blijvend, maar verminderen *overall* waarschijnlijk wel het aantal aanvallen. Men schat dat evenals bij CM een even groot deel van de patiënten met EM hiermee gebaat is: 1/3 reageert goed; 1/3 stopt er mee; en 1/3 heeft wel enige baat.

³ Het rapport van de CGRP-mAbs bij CM^[2] verwijst naar een schriftelijk advies uit 2020 van een werkgroep van de NVN/NHV over start- en stopcriteria voor CGRP-mAbs bij de profylaxe van migraine. Dit is de zogenaamde *eerdere werkgroep*.

In januari 2022 heeft een *nieuwe werkgroep* van de NVN/NHV mondeling geadviseerd over o.a. startcriteria van CGRP-mAbs bij EM tijdens een vooroverleg van ZIN met de gezamenlijke fabrikanten. De adviezen van de beide werkgroepen verschillen op een aantal punten, o.a. over de klinische relevantiegrens van een gunstig effect. Om verwarring te voorkomen wordt in dit rapport gesproken over de *eerdere werkgroep* en de *nieuwe werkgroep*.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab (Aimovig®, Ajovy®, Emgality®) bij therapieresistente EM vergeleken met placebo? Therapieresistente EM is geoperationaliseerd als na falen van 5 categorieën van profylactica uit de Nederlandse richtlijnen.

2.1.1

PICO

Tabel 1 PICO

| | |
|--------------------------|---|
| Patiëntenpopulatie | Volwassen patiënten in de 2 ^e lijn met EM met ten minste 4 MMD (gedurende 3 maanden) die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineprofylactica (ongeacht volgorde), nl bètablokkers (metoprolol of propranolol), een angiotensinereceptorblokker (candesartan), een tricyclisch antidepressivum (amitriptyline), anti-epileptica (valproaat of topiramaat) en een calciumkanaalblokker (flunarizine). |
| Interventie | erenumab, fremanezumab, galcanezumab |
| Controle-interventie | placebo* |
| Cruciale uitkomsten | <ul style="list-style-type: none"> • Vermindering van duur, ernst (intensiteit) en aantal MMD • Vermindering van aantal MMD (50% response rate) • Vermindering van aantal dagen met acute aanvalsmedicatie/maand • Staken vanwege ongunstige effecten (alle typen) • Ernstige ongunstige effecten die aan de behandeling toegeschreven konden worden (alle typen) <p>Belangrijk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwaliteit van leven (zoals o.a. gemeten met EQ-5D en MSQ)** |
| Relevante follow-up duur | <ul style="list-style-type: none"> • Meerdere jaren om de veiligheid van langdurige behandeling met de CGRP-mAbs aan te tonen. • Om een effect op het aantal migraineaanvallen en het aantal MMD aan te kunnen tonen is een behandelduur van tenminste 3 maanden nodig. |
| Studiedesign | Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren, dat het niet reëel is om te verwachten dat er internationale RCT's zijn uitgevoerd gericht op een populatie met EM die heeft gefaald op 5 categorieën van migraineprofylactica. De achtergrond is dat een van de eerstekeusmiddelen in Nederland (candesartan) internationaal weinig tot niet wordt gebruikt. Het is het best passend om bij ontbreken van een dergelijke RCT de beoordeling te richten op beschikbare RCT's uitgevoerd in een populatie die op tenminste 2-4 eerdere behandelingen heeft gefaald. En om vervolgens door subgroup-analyses te toetsen in hoeverre er voldoende vertrouwen is om de uitkomst hiervan te extrapoleren. |

* bij therapieresistente EM is het gerechtvaardigd om te vergelijken met placebo

** In de scoping (oktober 2022) beschouwde de NVN kwaliteit van leven (QoL) als een belangrijke maat, die moet worden meegenomen in de rapportage. De achtergrond is dat de MMD de duur en ernst van een migraineaanval onvoldoende weergeeft, terwijl deze wel relevant zijn. Vooralsnog acht men het te vroeg om QoL bij een geneesmiddelbeoordeling kwantitatief als cruciale uitkomstmaat mee te nemen; dat is meer voor de toekomst.

Argumenten:

- QoL is een moeilijke maat, moeilijk te operationaliseren, en moeilijk te vertalen naar de praktijk
- er zijn diverse QoL-maten, die verschillen in wat ze meten; de een meet bijv. de intensiteit wel en de ander niet. Er is geen eenduidigheid welke maat de voorkeur heeft,
- niet één van de QoL-maten is goed gevalideerd op correlatie met MMD.

2.1.2 *Uitkomstmaten*

2.1.3 Vermindering van duur, ernst en aantal van migraine-aanvallen per maand

De vermindering van duur, ernst en aantal van migraine-aanvallen per maand is niet in studies met s.c. CGRP-mAbs gemeten.

Vermindering van het aantal migrainedagen/maand (MMD)

In de meeste studies met s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente (episodische) migraine was de gemiddelde vermindering in het aantal MMD t.o.v. baseline de primaire uitkomstmaat (FOCUS, CONQUER). In LIBERTY was het de *response rate*. De definitie voor migrainedagen was in de verschillende studies niet overal gelijk. Zie bijlage 5a over definities.

Klinische relevantiegrens: In de richtlijnen van de EMA voor het uitvoeren van klinisch onderzoek bij migraine ^[12] is geen klinische relevantiegrens vermeld. Traditioneel was in studies bij migraine^[5], in de behandelrichtlijn van de NVN^[6] en in de eerdere beoordeling van erenumab^[15] de klinische relevantiegrens voor het aantal MMD bij EM vastgesteld op een vermindering van tenminste 50% in aantal migraine- of hoofdpijndagen. In een recentere scoping gaf de NVN aan dat nu een vermindering van tenminste 50% in aantal migraine- of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden als klinisch relevant voor patiënten wordt beschouwd.^[1, 17] Voor patiënten met CM kan een 30% vermindering t.o.v. baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden al klinisch relevant zijn. In de voor vergoeding met de zorgverzekeraars afgesproken stopcriteria voor CM en in een *real life* studie (de Vries Lentsch, 2021)^[18] is deze uitkomstmaat geoperationaliseerd. In de gecontroleerde klinische studies, die geïnccludeerd zijn, is respons nog traditioneel gedefinieerd als tenminste 50% vermindering in aantal migraine- of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over 3 maanden. In deze RCT's ontbreken uitkomsten of gegevens over een vermindering van tenminste 50% in aantal migraine- of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden.

Vermindering van aantal hoofdpijndagen/maand (MHD)

De gemiddelde vermindering in het aantal hoofdpijndagen per maand ten opzichte van baseline versus placebo (MHD) was in enkele studies met s.c. CGRP-mAbs een secundaire uitkomstmaat. In de meeste studies zijn er geen gegevens over gerapporteerd. De definitie was in de verschillende studies niet overal gelijk. Zie bijlage 5a over definities.

Vermindering van het aantal dagen met acute aanvalsmedicatie/maand

Vermindering van het aantal dagen met acute aanvalsmedicatie ten opzichte van baseline versus placebo was in alle studies een secundaire uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: is niet vastgesteld. In analogie met de MMD kan als klinische relevantiegrens ook voor een gemiddelde vermindering van tenminste 50% ten opzichte van baseline versus placebo worden gekozen. De uitkomsten t.o.v. baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden ontbreken in de RCT's voor deze uitkomstmaat.

Kwaliteit van leven (QoL) & effect op het dagelijks functioneren

Kwaliteit van leven wordt als belangrijke uitkomstmaat meegenomen, en alleen ondersteunend gebruikt. Voor de argumenten om deze maat nog niet als cruciaal mee te nemen, zie de legenda onder tabel 1.

In geen van de geïncludeerde studies is de QoL met dezelfde vragenlijst gerapporteerd. De vragenlijsten verschillen in wat ze meten. Een positieve score is een bevestiging dat ook sprake is van een gunstig effect op QoL.

Gebruikte schalen/vragenlijsten in de migrainestudies in de nieuwe richtlijn van de Clinical Trials Subcommittee van de International Headache Society^[19] zijn de

- Headache Impact Test 6-item (HIT-6) score,
- EQ-5D
- Migraine Disability Assessment score (MIDAS),
- Migraine Physical Function Impairment Diary (MPFID)
- Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)-score; bv MSQ-Role Function-Restrictive domein (MSQ-RFR)

HIT-6 is een zelf in te vullen gezondheidsinstrument met 6 domeinen (ernst van de hoofdpijn, effect op dagelijkse activiteiten, behoefte om te liggen, te moe om te werken, de mate van geïrriteerdheid over de hoofdpijn, effect op concentratie). De laatste 3 items hebben een *recall* periode van 4 weken; die voor de eerste 3 items is niet gespecificeerd. HIT kent 4 graden: graad I = weinig of geen impact (scores <49); graad II = lichte impact (scores van 50-55); graad III = substantiële impact (scores van 56-59); en graad IV = ernstige impact (scores van 60-78 of meer). Een afname van tenminste 1,5 punten wordt gezien als een minimaal klinisch relevant verschil bij EM en -2,3 bij CM.^[20]

EQ-5D is ook een door de patiënt in te vullen vragenlijst met de recall van 1 dag. Het bestaat uit 2 delen: een index- en een VAS-score. De QoL van migrainepatiënten met ≥ 4 hoofdpijndagen per maand gemeten als EQ-5D-3L health index score was 0,68 en daarmee lager dan bij mensen zonder migraine met een score van 0,81.^[21] De score is lager bij toenemende ernst van de migrainepijn. Ernstige migrainepijn scoorde in een studie lager dan dood.^[22]

De **MIDAS**-test kwantificeert hoofdpijn-gerelateerde invaliditeit over een periode van 3 maanden. De test bestaat uit 5 items die het aantal dagen weergeven met afwezigheid van werk, of met verminderde productiviteit op het werk of thuis, of het missen van sociale evenementen. Een hogere waarde duidt op een grotere invaliditeit en de scores variëren van 0 tot 270. Voor de MIDAS zijn categorische graden gedefinieerd: graad I = weinig of geen invaliditeit (scores van 0-5); graad II = lichte invaliditeit (scores van 6-10); graad III = matige invaliditeit (scores van 11-20); en graad IV = ernstige invaliditeit (scores van 21 of meer; zeer ernstige functiebeperking (B) bij >40).

De **MPFID** is een zelf in te vullen vragenlijst met 13 items; 7 items zijn gericht op activiteiten van elke dag (EA), 5 items op fysieke klachten (PI) en 1 op de overall impact op EA. Patiënten antwoorden op een 5-punten schaal, met scores van 1-5 waarbij 5 de hoogste ziektelast weergeeft. Voor elk domein worden de totale scores getransformeerd naar een score van 0-100. De MPFID wordt elke dag met gebruik van het e-dagboek ingevuld; de *recall* periode is 24 uur.^[23] Een verschil van

tenminste 5 punten wordt gezien als klinisch relevant.^[20]

De **MSQ** (versie 2.1) is een zelf in te vullen vragenlijst om fysieke en emotionele beperkingen inzichtelijk te maken, die specifiek van belang zijn voor mensen met migraine. Het beoordeelt het effect van migraine op werk of dagelijkse activiteiten, relaties met familie en vrienden, vrije tijd, productiviteit, concentratie, energie, vermoeidheid en gevoelens. Het bestaat uit 14 items verspreid over 3 domeinen. Elke dimensie wordt onafhankelijk gescoord: (1) Rolfunctie-Restrictief (RFR); (2) Rolfunctie-Preventief (RFP); en (3) Emotionele Functie (EF). Het RFR-domein heeft 7 items die de mate meten waarin migraine het uitvoeren van gebruikelijke activiteiten beperkt. Het RFP-domein heeft 4 items die de mate meten waarin migraine het uitvoeren van gebruikelijke activiteiten onderbreekt of stopt. Het EF-domein heeft 3 items over gevoelens van frustratie en hulpeloosheid als gevolg van migraine. Deelnemers beoordeelden de items op een 6-punts geordende-categorische schaal; antwoordkeuzes varieerden van "nooit" tot "altijd". De MSQ domeinen en totale ruwe scores werden getransformeerd naar een score van 0-100, waarbij 100 de beste functionele gezondheidsstatus aangaf. Een positieve verandering in de scores duidt op een functionele verbetering. De MSQ heeft een *recall* periode van 4 weken. Minimaal belangrijke verschillen (MID) ten opzichte van de uitgangssituatie (individueel niveau, binnen een groep) voor MSQ-RFR = +10,9; voor MSQ-RFP = +8,3; voor MSQEF = +12,2).^[24]

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

Verschillen in definities

Bij migrainehoofdpijn verschillen de definities o.a. in de duur van de hoofdpijn: ten minste **4 uur** continu (bij FOCUS) **of** tenminste **een half uur** (bij LIBERTY, (STRIVE,) CONQUER); zie bijlage 5a. Echter omdat in alle studies behalve CONQUER in de definitie van migrainedag ook de dagen met inname van aanvalsmedicatie was opgenomen, is het de vraag in hoeverre dit tot grote verschillen in betekenis leidt. Als een patiënt migraine-specifieke medicatie innam tijdens een aura of om hoofdpijn op een kalenderdag te behandelen, kon deze dag immers ook worden geteld als een migrainedag; ongeacht de duur van de hoofdpijn en pijnkenmerken of geassocieerde symptomen.

Bijlage 5a geeft een overzicht van verschillen in de definities in de studies met s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente EM: van dagen met migraine, dagen met hoofdpijn en falen van de behandeling.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2022 en februari 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab en placebo bij therapieresistente EM. De zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- RCT's t.o.v. placebo die voldoen aan de PICO; systematische reviews of NMA's met meta-analyse die voldoen aan de PICO.
- Indien geen studies worden gevonden specifiek gericht op de gevraagde populatie met EM die had gefaald op 5 eerdere behandelingen, wordt volstaan met studies met patiënten met EM die hadden gefaald op meerdere profylactische behandelingen.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Studies gericht op EM waarin eerder gebruik van of falen op meerdere migraineprofylacticum een exclusie criterium was, zijn uitgesloten.
- Ook studies en systematische reviews gericht op CM zijn uitgesloten.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn geen studies gevonden specifiek gericht op de gevraagde populatie met EM die had gefaald op 5 eerdere behandelingen. Daarom is volstaan met (subgroepen van) studies van patiënten met EM die hadden gefaald op meerdere profylactische behandelingen en die patiënten met therapieresistente EM het best benaderen. De zoekstrategie resulteert in 41 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2.

De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3.

De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er zijn 3 RCT's gevonden met s.c. CGRP-mAbs bij patiënten met therapieresistente EM, die de populatie uit de PICO het best benaderen: 1 RCT met erenumab, 1 RCT met fremanezumab en 1 RCT met galcanezumab.

Van 2 van de RCT's, die waren geëxcludeerd voor de hoofdanalyse (forest plots), zijn de uitkomsten van de subgroepen met ≥ 2 gefaalde profylactica wel aanvullend gebruikt.

In alle 3 studies (LIBERTY^[25], FOCUS^[26] en CONQUER^[27]; allen fase 3b studie) bestond de studiep populatie uit patiënten die hadden gefaald op een behandeling met 2 tot 4 verschillende klassen migraineprofylactica in de afgelopen 10 jaar. In LIBERTY waren alleen patiënten met EM met 4-14 dagen met migraine (MMD) in gesloten. In FOCUS en CONQUER waren niet alleen patiënten met EM ingesloten maar ook patiënten met CM. De populatie betrof een gemengde groep van patiënten met EM en CM, waarin resp. 39% (FOCUS) en 58% (CONQUER) met EM. Zowel in FOCUS en in CONQUER waren deze subgroepen met EM vooraf gespecificeerd. De subgroep met EM in FOCUS was gedefinieerd door 6-14 dagen met hoofdpijn waarvan tenminste 4 MMD. De subgroep met EM in CONQUER was net als in LIBERTY gedefinieerd door EM met 4-14 MMD.

In alle 3 studies was de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase beperkt tot een vervolgerperiode van niet meer dan 12 of 13 weken, waarin patiënten slechts 1 tot 3 doses van CGRP-mAbs of placebo ontvingen. De dubbelblinde fase werd voorafgegaan door een circa 1 maand durende prospectieve baseline-fase. Daarin werd o.a. nagegaan of de te includeren patiënten wel voldoende trouw ('compliant') waren met het bijhouden van o.a. hoofdpijn, migraine en medicatiegebruik in een e-dagboek. In de RCT's zijn alleen patiënten met tenminste 80% 'compliance' op het bijhouden van het elektronisch hoofdpijndagboek in de baselinefase geïncludeerd (in LIBERTY en CONQUER); in FOCUS met ten minste 85% compliantie gedurende tenminste 24 dagen in de run-in periode. Patiënten moesten in de afgelopen 3 maanden en tijdens baselinefase tenminste 1 (in CONQUER) of 3 (FOCUS) hoofdpijnvrije dag(en) per maand hebben. De achtergrond is dat in deze studies ook patiënten met CM konden worden geïncludeerd. Andere exclusiecriteria: o.a. een leeftijd >50 jaar bij de eerste symptomen; anamnese van hemiplegische migraine of clusterhoofdpijn; diverse comorbiditeiten. De mate en aard van de comorbiditeit, die is uitgesloten, verschillen tussen de studies. Alle studies hebben echter o.a. patiënten met cardiovasculaire ziekte geëxcludeerd.

De dubbelblinde fase werd in de studies gevolgd door een open-labelfase die

varieerde van 3 maanden (CONQUER, FOCUS) tot 156 weken (LIBERTY). In alle studies mochten patiënten tijdens het onderzoek acute hoofdpijnmedicatie gebruiken. Gelijktijdig gebruik van andere migraineprofy lactica was uitgesloten.

Zie ook bijlage 5a met de definities.

Studie met erenumab:

LIBERTY (Reuter, 2018^[25]) is een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3b studie bij 246 patiënten (18-65 jaar) met EM met of zonder aura waarin erenumab 140 mg s.c./4 weken) gedurende 12 weken werd vergeleken met placebo.

Inclusiecriteria: patiënten met tenminste 4 -14 MMD (met of zonder aura) gebaseerd op ICHD-3-criteria en met minder dan 15 hoofdpijndagen per maand gemeten tijdens de 3 maanden voorafgaand aan screening werden toegelaten. Verder alleen patiënten die hadden gefaald (onvoldoende effect of vanwege bijwerkingen) op **2-4** andere preventieve migrainemiddelen; zie voor definities bijlage 5a. De ziekteduur was minimaal 12 maanden.

Kenmerken populatie: 39% van de patiënten had eerder gefaald op 2 profylactische middelen, 38% op 3 en 23% op 4 middelen tegen migraine. 85% had eerder gefaald op behandeling met topiramaat, 45% op propranolol, 45% op amitriptyline, 38% op metoprolol, 28 % op flunarizine en 21% op candesartan. Van de studiebevolking had 30% 4-7 MMD; 70% had 8-14 MMD.

Mede voor data over 70 mg erenumab is aanvullend een **subgroep van STRIVE** met patiënten gebruikt, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica.^[28] STRIVE is een dubbelblinde placebogecontroleerde fase 3 studie bij 955 patiënten (18-65 jaar) met EM met of zonder aura waarin 2 doseringen erenumab (70 mg s.c./4 weken en 140 mg s.c./4 weken) gedurende 24 weken werden vergeleken met placebo.

Inclusiecriteria: patiënten met tenminste 4 en minder dan 15 MMD (met of zonder aura) en minder dan 15 hoofdpijndagen per maand gemeten tijdens de 3 maanden voorafgaand aan screening en tijdens de 4 weken durende baselinefase, die voorafging aan de randomisatiefase, werden toegelaten. Verder was daarvoor tenminste 80% compliance voor het invullen van het hoofdpijndagboek in de baselinefase nodig. De ziekteduur was minimaal 12 maanden.

Exclusiecriteria: o.a. een leeftijd > 50 jaar bij de eerste symptomen; anamnese van hemiplegische migraine of clusterhoofdpijn; gebruik van botulinetoxine binnen 4 maanden voor de start van de studie; gebruik van migraineprofy lactaxe binnen 2 maanden voor de start van de studie; geen respons op **meer dan 2 andere groepen** preventieve migrainemiddelen na tenminste 6 weken behandeling. Tijdens het includeren van patiënten in de studie is het protocol aangepast en werd gelijktijdig gebruik van 1 migraineprofy lacticum in een stabiele dosering mogelijk. De randomisatie was 1:1:1.

Kenmerken populatie: Ongeveer 3% van de patiënten gebruikte tijdens het onderzoek profylactische medicatie tegen migraine, waarvan 0,7% topiramaat. Ongeveer 40% van de patiënten had eerder al profylactische medicatie tegen migraine gebruikt. Dit betrof bij 48% topiramaat (p. 137 van CSR).

Er is twijfel of de subgroep in STRIVE met ≥ 2 gefaalde profylactica wel in de buurt komt van de beoogde P in de PICO, omdat in STRIVE patiënten met onvoldoende effect op meer dan 2 categorieën migraineprofy lactica expliciet zijn geëxcludeerd. Het is daarom onzeker of de populatie in deze studies wel therapieresistente patiënten bevat en of de patiënten die faalden op 5 groepen middelen in deze opzet niet juist waren uitgesloten. Mede omdat de beoogde subgroep slechts 15-18 % van de totale populatie in STRIVE omvat, is deze subgroepanalyse alleen ondersteunend meegenomen; dus niet in de hoofdanalyse (forest plots).

Studie met fremanezumab:

FOCUS (Ferrari, 2019^[26]) is een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3b studie waarin gedurende 12 weken fremanezumab in 2 verschillende dosisschema's (maandelijks en driemaandelijks) werd vergeleken met placebo bij patiënten van 18-70 jaar. De 3 maandelijks doseerend bestond uit 675 mg in maand 1, en placebo in maand 2 en 3. De maandelijks dosering bestond voor de patiënten met EM uit 225 mg in maand 1, 2 en 3. De maandelijks dosering voor de patiënten met CM in FOCUS bestond uit een eerste oplaaddosis van 675 mg in de eerste maand, gevolgd door 225 mg in maand 2 en 3.

In de FOCUS studie bestond de studiepopulatie uit een gemengde groep met EM (39%) en CM (61%), die had gefaald op een behandeling met 2 tot 4 verschillende klassen migraineproylactica in de afgelopen 10 jaar; zie bijlage 5a voor verschillen in definities. De subgroepen van EM en CM waren vooraf gespecificeerd voor analyses. In de publicatie worden voor de subgroep EM alleen de uitkomsten voor de primaire uitkomstmaat gepresenteerd. De FOCUS studie wordt in de EPAR niet besproken. De fabrikant heeft voor het definitieve dossier het CSR met een leeswijzer over nadere data voor de subgroep met EM overgelegd.

Studie met galcanezumab:

CONQUER (Mulleners, 2020^[27]) is een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3b studie, waarin galcanezumab 120 mg/mnd gedurende 3 maanden werd vergeleken met placebo.

De studiepopulatie bestond uit een gemengde groep met EM (58%) en CM (42%), die had gefaald op een behandeling met 2 tot 4 verschillende categorieën migraineproylactica in de afgelopen 10 jaar. In tegenstelling tot de andere studies konden in deze studie oudere patiënten tot 75 jaar ingesloten worden en was er een strengere definitie van falen op een eerdere categorie. Een contra-indicatie werd in CONQUER niet als falen meegenomen; zie bijlage 5a met definities. In de publicatie worden de uitkomsten voor de subgroepen met EM en CM besproken. Deze analyses zijn vooraf gespecificeerd. Patiënten met falen op meer dan 4 eerdere proylactica in de afgelopen 10 jaar en met ernstige of instabiele medische toestand zoals ernstige cardiovasculaire ziekte waren uitgesloten.

Aanvullend is voor galcanezumab (Ruff, 2019^[28]): een kleine subgroep van de samengevoegde **EVOLVE-1+2** studies met patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 proylactica. EVOLVE-1+2 zijn 2 identieke dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studies bij patiënten (18-65 jaar) met EM met of zonder aura (ICHD-3beta) waarin 2 doseringen galcanezumab (120 mg s.c./4 weken en 240 mg s.c./4 weken) gedurende 24 weken werden vergeleken met placebo.

Inclusiecriteria: Patiënten werden geïncludeerd met 4-14 MMD (met of zonder aura) tijdens tenminste 2 aanvallen per maand gemeten over de laatste 3 maanden voorafgaand aan de screening en tijdens de baselinedfase, die voorafging aan de randomisatiefase. Verder was tenminste 80% compliance voor het invullen van het hoofdpijndagboek in de baselinedfase nodig. De ziekte duur was minimaal 12 maanden.

Exclusiecriteria: o.a. gebruik van migraineproylaxe binnen 30 dagen voor de baselinedfase van de studie; onvoldoende effect van **meer dan 2 specifieke groepen** preventieve migraine middelen, vastgesteld gedurende tenminste 2 maanden in max. dosering. Bij deze specifieke groepen waren candesartan en flunarizine echter niet meegenomen.

De randomisatie was 1:1:2.

Kenmerken populatie: De beoogde subgroep in EVOLVE 1+2 met ≥ 2 gefaalde proylactica komt beter in de buurt van de P in PICO dan de overeenkomende subgroep in STRIVE. In EVOLVE 1+2 waren patiënten met onvoldoende effect op meer dan 2 specifieke categorieën migraineproylactica expliciet geëxcludeerd. De

beoogde subgroep omvat echter slechts 10-11% van de totale populatie in EVOLVE. In de beoordeling wordt daarom deze studie alleen aanvullend gebruikt.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies en van de subgroepen uit deze studies. Bijlage 5a geeft een overzicht van verschillen in definities.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

De effecten van de interventie en de *kwaliteit van de evidence* zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel in bijlage 7. De kwaliteit van de evidence is beoordeeld volgens de GRADE methode. Daarbij wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en zijn, naast risk of bias, de volgende factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6a.

Indirect bewijs geeft onder meer aan of de geïncludeerde studies voldoende aansluiten op de PICO. In deze casus speelt mee dat geen van de 3 primair geselecteerde studies specifiek gericht is op de therapieresistente patiënten met EM die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineproylactica zoals genoemd in de PICO. Alle 3 RCT's bestuderen het effect van de CGRP-mAbs na falen van 2-4 proylactica met een korte follow-up. In subgroepanalyses wordt daarom nagegaan:

- of er voldoende vertrouwen is om het effect te extrapoleren naar therapieresistente patiënten die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineproylactica;
- of er voldoende vertrouwen is voor extrapolatie naar een langere follow-up.

Daarnaast verschillen de studies onderling; zie ook onder 3.2 bij de bespreking van de kenmerken. De populatie van LIBERTY sluit in zijn geheel voor erenumab het best aan bij de PICO; alleen patiënten met 4-14 MMD zijn geïncludeerd. FOCUS en CONQUER zijn breder opgezet doordat ook patiënten met CM zijn geïncludeerd. Van deze 2 studies is daarom alleen de subgroep met EM meegenomen. In FOCUS was de subgroep met EM gedefinieerd door 6-14 dagen met MHD, waarvan tenminste 4 met MMD. De baselinekenmerken van deze subgroep zijn nergens gepubliceerd, ook niet in het CSR. Door al deze probleempunten met onzekerheden is er reden het vertrouwen in het bewijs te verlagen.

Inconsistentie betreft de mate waarin verschil in effect is gevonden tussen de geïncludeerde studies. Omdat er onderling verschillen waren tussen de studies in onder meer definities o.a. van de uitkomstmaat (zie bijlage 5a), voorbehandeling, en patiëntpopulaties (zie 4.2 voor de beschrijving van de studies en bijlage 5b voor de baselinewaarden), valt niet uit te sluiten dat deze verschillen kunnen leiden tot een verschil in gevonden effect tussen de studies. Daar waar een aanzienlijk verschil in effect is gevonden tussen de studies, is in de GRADE beoordeling het vertrouwen in het gepoolde effect verlaagd.

De drie middelen zijn niet head-to-head vergeleken. Head-to-head studies kunnen echter redelijkerwijs ook niet verwacht worden omdat deze middelen ongeveer gelijktijdig zijn onderzocht. Het Zorginstituut gaat in navolging van de beroepsgroep

niet per definitie uit van een groepseffect van s.c. CGRP-mAbs, maar laat dit wel zwaar meewegen. Daarom is het ontbreken van de head-to-head vergelijking hier onvoldoende reden om het vertrouwen te verlagen.

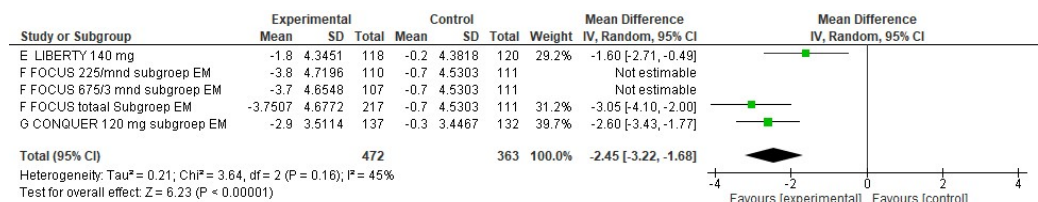
Onnauwkeurigheid betreft de mate waarin er onzekerheid is of het waargenomen effect al dan niet klinisch relevant is.

<Uitkomstmaat 1>

1. Vermindering in gemiddeld aantal dagen met migraine/maand (MMD)

In de gepoolde RCT's van de s.c. CGRP-mAbs bij patiënten met therapieresistente EM met een vervolgduur van 12-13 weken verminderen zij het aantal dagen met migraine met gemiddeld 2,5 dag/maand (95% BI: -3,2 tot -1,7) meer dan met placebo. De baselinewaarde was gemiddeld: 9,3 (9,1-9,5); zie bijlage 5. Dit is een statistisch significant effect. Er is sprake van heterogeniteit ($I^2=45\%$), die toegeschreven kan worden aan de LIBERTY studie. Indien in de pooling de LIBERTY studie met erenumab niet wordt meegenomen vermindert de heterogeniteit ($I^2=0\%$). De puntschatters (range 1,6 tot 3,1) wijzen op een mogelijk geringer effect van 140 mg erenumab vergeleken met de geregistreerde doses van fremanezumab en galcanezumab, maar de BI's overlappen. De heterogeniteit betekent een verminderd vertrouwen in het groepseffect. Daarom is in GRADE afgewaardeerd voor inconsistentie. De dosis erenumab 70 mg/maand is bij deze therapieresistentie patiënten niet onderzocht.⁴

Fig. 1. MMD s.c. CGRP-mAbs vs. placebo bij therapieresistente EM^a



E= erenumab F=Fremanezumab G=Galcanezumab

^a Om 'unit of analysis error' te voorkomen zijn voor de pooling de 2 actieve armen FOCUS samengevoegd als FOCUS totaal subgroep in Review Manager 5.4.1 (H.16.5.4 van het Cochrane Handboek).

Ad Onnauwkeurigheid

Omdat het aantal migrainedagen op baseline - voor zover in de studies is vermeld - gemiddeld 9,3 /maand bedroeg (zie bijlage 5), betekent het gemiddelde effect van - 2,5 dag/maand (95% BI: -3,3 tot -1,7) op MMD op groepsniveau een vermindering in MMD met 27% t.o.v. placebo. Als zou zijn uitgegaan van een MCID van ten minste 50% vermindering na 3 maanden, zou dit een niet-klinisch relevant effect zijn. De beroepsgroep heeft de recente MCID echter vastgesteld op tenminste 50%

⁴ 70 mg erenumab is niet onderzocht bij therapieresistente patiënten. 70 mg erenumab was in sommige NMAs (in de overall populatie) inferieur aan een andere CGRP-mAbs, en bleek niet in alle analyses statistisch significant verschillend van placebo. Dit komt ook naar voren in de EPAR van erenumab (p. 58/104): het gepoolde effect van de 3 RCT's met 70 mg erenumab bij EM na een behandelduur van 12 weken in LSM (95% BI) is - 1,16 (- 1,52; 0,79). In een metaanalyse specifiek gericht op de optimale dosis van erenumab bij EM was de conclusie na pooling van alle studies^[29]:

- 140 mg erenumab scoort vergeleken met 70 mg erenumab statistisch significant beter op MMD en op 50% respons rate.
- Bij patiënten die hadden gefaald op tenminste 2 eerdere behandelingen was het gepoolde effect voor de 70 mg niet statistisch significant verschillend van placebo.

vermindering in MMD ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. Dit betekent dat 27% vermindering in MMD gemeten over 3 maanden mogelijk wel maar ook mogelijk niet klinisch relevant kan zijn. Er is daarom afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Aanvullende gegevens uit subgroepen na falen op ≥ 2 profylactica na een vervolgduur van 6 maanden

Aanvullend is gekeken naar de effecten op MMD van de s.c. CGRP-mAbs gemeten met een langere follow up van 6 maanden. Uit subgroepanalyses zijn er aanwijzingen dat hun gemiddeld gemeten effect na een vervolgduur van 6 maanden vergelijkbaar is met een vervolgduur van 3 maanden.

Voor erenumab blijkt het effect in een kleine subgroep van de STRIVE studie met patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica na een vervolgduur van 24 weken, vergelijkbaar met het gepoolde effect na een behandelduur van 12-13 weken; zie bijlage 6b. In deze subgroep verminderde erenumab 140 mg het aantal dagen met migraine met gemiddeld 2,7 dag/maand (BI: -4,0—1,4) meer dan met placebo. Het effect in de arm met 70 mg erenumab was geringer: een vermindering in MMD met 1,3 (BI: -2,6-0,0).

Voor galcanezumab blijkt het effect in een kleine subgroep van de samengevoegde EVOLVE-1+2 studies^[28] met patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica na een vervolgduur van maanden, ook vergelijkbaar met het gepoolde effect na een behandelduur van 12-13 weken; zie bijlage 6b. In deze subgroep verminderde galcanezumab het aantal dagen met migraine met gemiddeld 2,6 dag/maand meer dan met placebo.

Aanvullende gegevens uit meta-analyses bij EM overall (incl. therapie-naïeve patiënten en patiënten die op minder dan 2 profylactica hebben gefaald)

Er zijn geen meta-analyses beschikbaar over effecten bij therapieresistente EM. Uit meta-analyses van (s.c.) CGRP-mAbs bij EM overall (incl. therapie-naïeve patiënten en patiënten die op minder dan 2 profylactica hebben gefaald) komt een divers beeld naar voren. Indien er gepoolde effecten zijn gemeten, blijkt dat het *overall* effect op de puntschatter lager is dan gemiddeld in de studies met patiënten met therapieresistente EM. Een kanttekening is dat in de verschillende meta-analyses bij EM niet altijd alle en/of dezelfde studies zijn geïnccludeerd (soms is ook de i.v. CGRP-mAb eptinezumab meegenomen) en de opzet per analyse verschillend is.

- In Alasad (2020) komt het gepoolde effect van een s.c CGRP-mAb bij EM gemeten gedurende week 9-12 uit op een vermindering van de MMD met gemiddeld 1,7 dag/maand [BI -2,1 tot -1,2; grote heterogeniteit ($I^2=64\%$)].^[30]
- In de metaanalyse van Vandervorst (2021) bedraagt het gepoolde effect van de CGRP-mAbs (incl. eptinezumab) uit 14 RCT's (4632 patiënten) bij EM+CM een vermindering van de MMD met 1,9 dag/maand (BI -1,1 tot -3,0).^[31]
- In de metaanalyse van Deng (2020) bedraagt het gepoolde effect van CGRP-mAbs (incl. eptinezumab) uit 11 RCT's (4402 patiënten) bij EM een vermindering van de MMD met 1,4 dag/maand [BI -1,2 tot -1,7; lage heterogeniteit ($I^2=6\%$)].^[32]
- In de NMA van Shi (2021) wordt geconcludeerd dat gemeten op MMD erenumab 140 mg, galcanezumab 120 mg en fremanezumab 225 en 675 mg superieur zijn aan placebo. En verder dat fremanezumab 225 mg superieur is aan erenumab 70 mg.^[33]
- In de NMA van Masoud (2021) bleek na 12 weken behandeling erenumab 140 mg in de rangorde het meest effectief met een SMD van -0,52 (BI -0,61 tot -0,43); daarna volgden galcanezumab 120 mg met een SMD van -0,40 (BI -

0,53 tot -0,28), fremanezumab 225 mg/mnd met een SMD van -0,37 (BI -0,50 tot -0,24), erenumab 70 mg met een SMD van -0,35 (BI -0,43 tot -0,27) en fremanezumab 675 mg/3 mnd met een SMD van -0,32 (BI -0,46 tot -0,19).^[34]

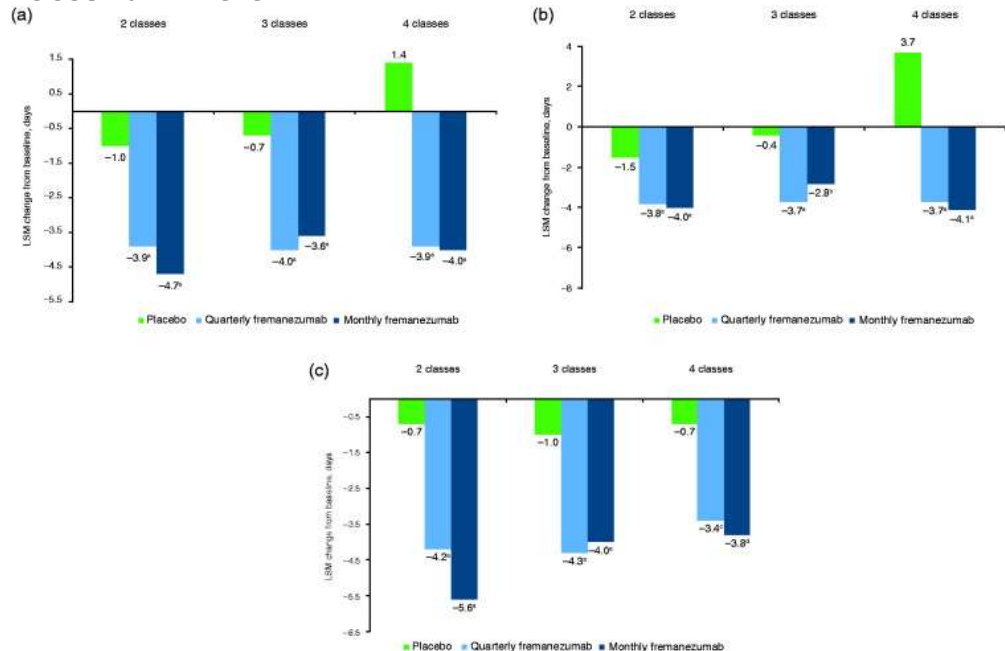
Aanvullende gegevens uit subgroepanalyses gericht op verschillen in aantal gefaalde profylactica

Vervolgens is getoetst of de aanname dat extrapolatie van het effect uit de populatie na falen van 2-4 profylactica naar dat van therapieresistente EM patiënten gerechtvaardigd is. Hiervoor is per middel en per studie vanuit gepubliceerde subgroepanalyses gekeken naar de effecten op de uitkomsteffecten in subpopulaties die variëren in aantal profylactica waarop eerder is gefaald.

1A. Voor erenumab 140 mg bleek het effect in de LIBERTY studie in de subgroep na falen van 2 profylactica iets groter tot vergelijkbaar met dat in de subgroep na falen van > 2 profylactica, namelijk een afname van de MMD met resp. 2,1 dag/maand [BI (-3,8 tot -0,4)] en met 1,3 dag/maand [BI (-2,7 tot 0,1)] dag; zie bijlage 6b. Dit is tegengesteld aan de trend die in de eerdere beoordeling bij CM werd gezien.^[2] Bij CM was er bij de studies met s.c. CGRP-mAbs –incl. erenumab– een trend tot een iets groter effect na eerder falen van meer profylactica. Deze trend leek daarbij gedreven doordat de respons in de placebo-arm (*zoals ook beschreven voor EM in de analyse van fremanezumab onder 1B*) in het algemeen lager is naarmate meer eerdere behandelingen met profylactica hadden gefaald (zie fig. 1B en 1c; bijlage 6b; SmPC erenumab). De auteurs van de publicatie over de LIBERTY studie wijzen er in de discussie ^[25] op dat de placebo-respons bij migraine complex is, erg kan variëren en vaak afhangt van methodologische problemen en deblinding. In hoeverre dergelijke problemen in de LIBERTY studie hebben gespeeld maken de auteurs verder niet duidelijk. Mogelijk kunnen dergelijke problemen een verklaring zijn voor de gevonden heterogeniteit in de pooling met de andere s.c. CGRP-remmers vanuit de LIBERTY studie. De studie-uitval was in beide armen gelijk.

1B. In subgroepanalyses van de FOCUS studie (Pazdera, 2021) zijn er aanwijzingen (vanuit de grote overlap in BI's) dat het effect van fremanezumab op het MMD in de subgroepen met EM na falen van resp. 2, 3 of 4 klassen profylactica vergelijkbaar is; zie fig.1B (b). Er is in de EM subgroep een trend dat het effect in de placebo-arm afneemt naarmate meer behandelingen eerder hebben gefaald. Dit is consistent met de trend die op dit punt in de eerdere beoordeling bij CM werd gezien.

Fig. 1B. MMD s.c. CGRP-mAbs vs. placebo bij therapieresistente EM in FOCUS na 12 weken



(a) Alle patiënten; (b) EM patiënten; (c) CM patiënten. LSM=least-squares mean; EM=episodische migraine; CM=chronische migraine. ^a $p < 0.001$ versus placebo. ^b $p = 0.011$ versus placebo. ^c $p = 0.007$ versus placebo. ^d $p = 0.003$ versus placebo.

Bron=Pazdera, 2021^[35]

1C.

Voor galcanezumab 120 mg/mnd bleek het effect in de subgroepanalyses van de CONQUER studie (Okonkwo, 2021) in de subgroep van 2 profylactica vergelijkbaar met dat in de subgroep na falen van 2-4 profylactica, nl een afname van het MMD met respectievelijk 3,0 dag/maand en met 2,6 dag/maand (BI -3,4 tot -1,8); zie bijlage 6b. In deze analyse is er echter geen trend waarneembaar richting afname van het placebo-effect naarmate meer middelen hebben gefaald, zoals naar voren kwam in de eerdere beoordeling bij CM en in de analyse van fremanezumab bij EM onder paragraafdeel 1B.

Concluderend

Vanwege de heterogeniteit, die terug te voeren is op de LIBERTY studie, is in GRADE afgewaardeerd voor inconsistentie.

Het gevonden gemiddelde gepoolde effect van -2,5 dag/maand op de korte termijn is beperkt. Dit effect is op de puntschatter numeriek groter dan het gepoolde effect uit diverse meta-analyses bij EM overall ongeacht of er sprake was van falen op eerdere behandeling. Ook komt in studies met een vervolgduur van 6 maanden in subgroepanalyses van patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica, een vergelijkbaar effect naar voren als het gepoolde effect uit de studies met een vervolgduur van 3 maanden. Het is echter onduidelijk in hoeverre het gaat om een klinisch relevant effect. Om deze redenen tezamen is in GRADE op *nauwkeurigheid* afgewaardeerd voor onzekerheid (over de klinische relevantie); zie bijlage 7.

Er is voldoende vertrouwen om het gepoolde effect van de CGRP-mAbs na falen van 2-4 profylactica te extrapoleren naar therapieresistente patiënten, die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineprofylactica. Dit is gebaseerd op de volgende overwegingen:

- dit gepoolde effect uit de studies bij meer therapieresistente patiënten is op de puntschatter numeriek groter dan het gepoolde effect uit diverse meta-analyses bij EM overall; ongeacht of er sprake was van meer of minder falen op eerdere behandeling.
- de aanvullende gegevens uit subgroepanalyses gericht op verschillen in aantal gefaalde profylactica geven een onvolledig en inconsistent beeld: voor fremanezumab en galcanezumab is het effect ongeveer vergelijkbaar met een trend tot een numeriek groter effect naarmate er meer profylactica hebben gefaald; voor erenumab 140 mg (LIBERTY studie) is er echter een trend naar een numeriek geringer effect. Ook de richting van de placebo-respons is in de studie-analyse's niet consistent naarmate meer eerdere profylactica hebben gefaald. De onzekerheid is hierover is verdisconteerd in de afwaardering voor inconsistentie.
- in studies met een vervolgduur van 6 maanden komt in subgroepanalyses van patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica, een vergelijkbaar effect naar voren als het gepoolde effect uit de studies met een vervolgduur van 3 maanden.

Er is daarom niet afgewaardeerd voor indirectheid: het aspect van de onzekerheid uit de subgroepanalyse van de LIBERTY studie is immers al verdisconteerd in de afwaardering voor onnauwkeurigheid en voor inconsistentie. Het Zorginstituut heeft geen twijfel over de richting van het gunstige effect voor erenumab 140 mg/maand maar wel over de gepoolde waarde.

Gradeconclusie:

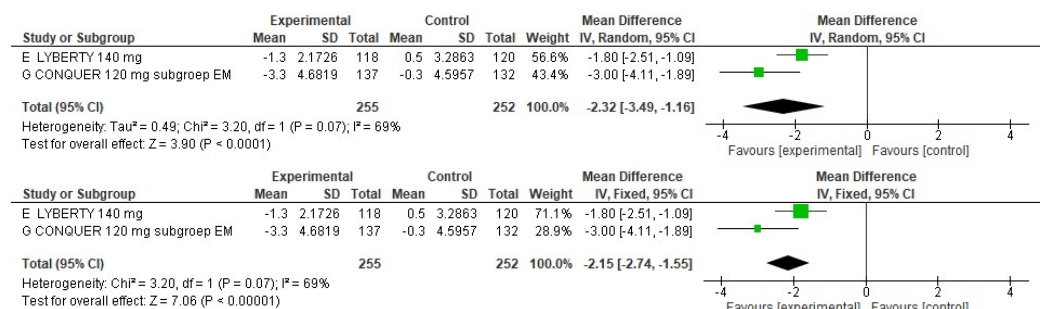
Een s.c. CGRP-mAb in de geregistreerde dosis eenmaal per maand/kwartaal gegeven als subcutane injectie vermindert ten opzichte van placebo *mogelijk* [lage kwaliteit van bewijs] het aantal MMD klinisch relevant bij patiënten met EM met tenminste 4 MMD, die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineprofylactica.

<Uitkomstmaat 2>

2. Vermindering in gemiddeld aantal dagen met acute (migrainespecifieke) medicatie (AMD)

In de gepoolde RCT's van s.c. CGRP-mAbs (erenumab en galcanezumab) bij patiënten met therapieresistente EM met een vervolgduur van 12-13 weken verminderden de CGRP-mAbs het aantal dagen met acute (migrainespecifieke) medicatie met gemiddeld 2,3 dag/maand (95% BI: -3,5 tot -1,2) meer dan met placebo. Dit is een statistisch significant effect. Er is sprake van grote heterogeniteit ($I^2=69\%$).

Fig. 2. AMD s.c. CGRP-mAbs vs. placebo bij therapieresistente EM



Het aantal dagen met acute (migrainespecifieke) medicatie op baseline is van de

geïnccludeerde studies alleen bekend voor LIBERTY en bedroeg daar 4,6 dagen/maand (zie bijlage 5). Uitgaande van deze ene uitgangswaarde komt een gemiddelde effect op AMD op groepsniveau t.o.v. placebo uit op circa 50%.⁵

Aanvullende gegevens uit subgroepen na falen op ≥ 2 profylactica na een vervolgduur van 6 maanden

Aanvullend is gekeken naar de effecten op MMD van de s.c. CGRP-mAbs gemeten over 6 maanden. Uit subgroepanalyses zijn er aanwijzingen dat het gemiddeld gemeten effect van s.c. CGRP-mAbs na een vervolgduur van 6 maanden vergelijkbaar is met een vervolgduur van 3 maanden.

Voor erenumab blijkt het effect in een kleine subgroep van de STRIVE studie met patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica na een vervolgduur van 24 weken, vergelijkbaar met het gepoolde effect na een behandelduur van 12-13 weken; zie bijlage 6b. In deze subgroep verminderde erenumab 140 mg het aantal dagen met migrainespecifieke medicatie met gemiddeld 2,5 dag/maand (BI: -3,4 tot -1,5) meer dan met placebo. Het effect in de arm met 70 mg erenumab was geringer, nl. een vermindering in AMD met 1,2 (BI: -2,2 tot -0,3).

Voor galcanezumab blijkt het effect in een kleine subgroep van de samengevoegde EVOLVE-1+2 studies^[28] met patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica, na een vervolgduur van maanden ook vergelijkbaar met het gepoolde effect na een behandelduur van 12-13 weken; zie bijlage 6b. In deze subgroep verminderden de CGRP-mAbs het aantal dagen met migrainespecifieke medicatie met gemiddeld 2,0 dag/maand meer dan met placebo.

Aanvullende gegevens uit meta-analyses bij EM overall

Uit meta-analyses bij EM overall komt een divers beeld naar voren. Een kanttekening is dat in de meta-analyses bij EM niet altijd dezelfde studies zijn meegenomen en de opzet en technieken per analyse verschillen. AMD is in minder analyses als uitkomstmaat meegenomen dan de MMD. Indien er gepoolde effecten zijn gemeten, blijkt dat het overall effect op de puntschatter iets lager is dan het gepoolde effect in de studies, die therapieresistente EM het best benaderen.

- In Alasad (2020) blijkt dat een CGRP-mAb de AMD met gemiddeld 1,6 dag/maand verlaagt (BI -2,0 tot -1,1; hoge heterogeniteit ($I^2=85\%$)).^[30]
- In de meta-analyse van Deng (2020) is het gepoolde effect van de s.c. CGRP-mAbs uit 8 RCT's bij EM een vermindering van de AMD met 1,3 dag/maand [BI -0,9 tot -1,7; hoge heterogeniteit ($I^2=77\%$)].^[32]
- In de NMA van Shi (2021) wordt geconcludeerd dat op AMD erenumab 70 en 140 mg, galcanezumab 120 mg en fremanezumab 225 en 675 mg superieur zijn aan placebo. En verder dat erenumab 140 mg en fremanezumab 225 mg superieur zijn aan erenumab 70 mg.

Aanvullende gegevens uit subgroepanalyses gericht op verschillen in aantal gefaalde profylactica

Er zijn voor erenumab, fremanezumab en galcanezumab geen gegevens voor AMD gevonden.

Concluderend:

Het gepoolde effect in studies met een vervolgduur van 3 maanden is een vermindering met gemiddeld 2,3 dagen/maand in vergelijking met placebo. Dit is

⁵ De grenswaarde voor een effect op groepsniveau is vastgesteld op tenminste 50% vermindering ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. Daarom kan een vermindering met gemiddeld 2,3 dag met acute (migraine specifieke) medicatie /maand (AMD) op groepsniveau na een vervolgduur van 3 maanden in deze populatie een klinisch relevant effect betekenen maar ook niet. Mede door de onzekerheid over de uitgangswaarden voor is in GRADE afgewaardeerd voor nauwkeurigheid.

mogelijk (voor een deel van de patiënten) een klinisch relevant effect. Dit effect lijkt op de puntschatter numeriek groter dan het gepoolde effect uit meta-analyses bij EM overall; ongeacht of er sprake was van falen op eerdere profylactica.

In studies met een vervolgduur van 6 maanden komt in subgroepanalyses van patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica, een vergelijkbaar effect naar voren als het gepoolde effect uit de studies met een vervolgduur van 3 maanden. In analogie met het MMD extrapoleert het Zorginstituut het gevonden gepoolde effect van de 2 s.c. CGRP-mAbs na falen op 2-4 profylactica als het te verwachten effect voor therapieresistente EM. De onzekerheid op de AMD is tenminste even groot als op de MMD op grond van onzekerheid over een klinisch relevant effect en inconsistentie vanwege grote heterogeniteit. Omdat er voor deze uitkomstmaat geen data is voor alle s.c. CGRP-mAbs en weinig informatie over de baseline-waarden, kan deze uitkomst alleen ondersteunend worden gebruikt. Het is een extra uitkomst die wel in dezelfde richting wijst als de MMD.

Gradeconclusie:

Een CGRP-mAb (erenumab of galcanezumab) eenmaal per maand in de geregistreerde dosis gegeven als subcutane injectie vermindert ten opzichte van placebo *mogelijk* [lage kwaliteit van bewijs] het aantal dagen dat acute (migrainespecifieke) medicatie wordt gebruikt klinisch relevant bij patiënten met EM met tenminste 4 MMD, die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineprofylactica.

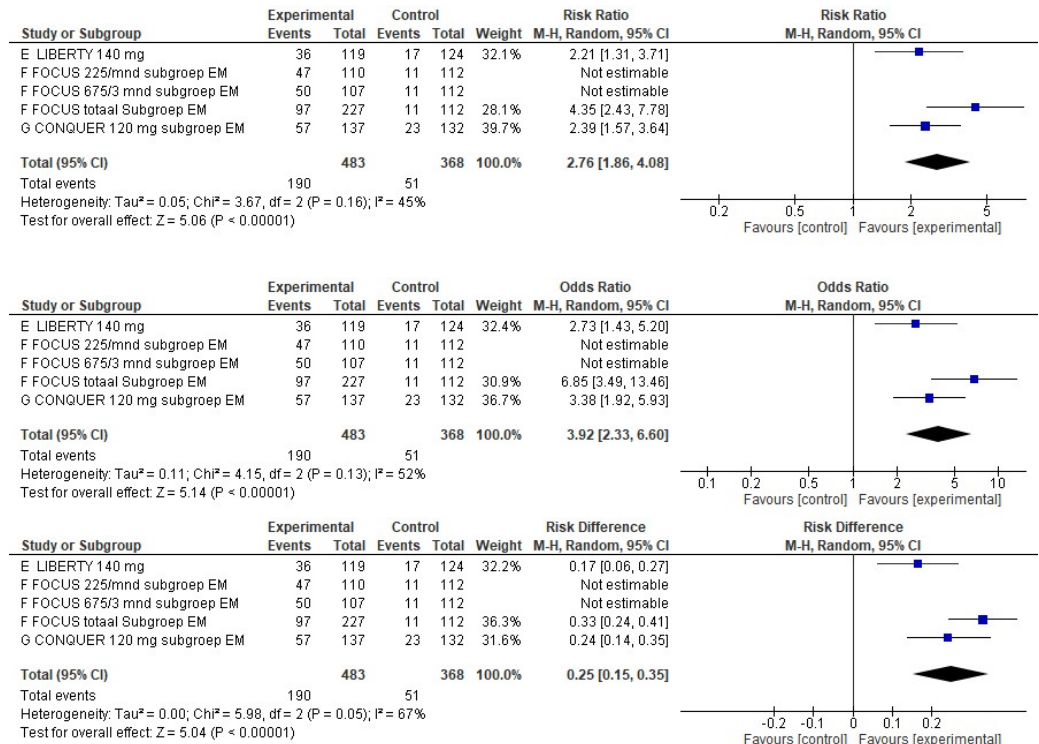
<Uitkomstmaat 3>

3. Tenminste 50% vermindering in MMD

In de gepoolde RCT's van s.c. CGRP-mAbs (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) met een vervolgduur van 12-13 weken bij patiënten met therapieresistente EM verminderen zij bij statistisch significant meer patiënten het aantal dagen met migraine met tenminste 50% vergeleken met placebo. De kans op deze respons was na behandeling met een s.c. CGRP-mAb 2,8x zo groot als met placebo; RR 2,76 (96% BI 1,86-4,08). De verhouding tussen de odds op respons met een s.c. CGRP-mAb t.o.v. placebo is bijna 4; OR 3,92 (95% BI: 2,3-6,6). Er is sprake van grote heterogeniteit (I^2 =resp. 45% en 52%). De puntschatters wijzen op een mogelijk geringer effect van 140 mg erenumab en galcanezumab vergeleken met fremanezumab, maar de BI's overlappen. Indien de FOCUS studie met fremanezumab niet in de pooling wordt meegenomen vermindert de heterogeniteit ($I=0%$).

Het absolute risicoverschil in respons van een s.c. CGRP-mAb en placebo bedraagt 25%; $R=0,25$ (95% BI 0,15-0,25). Dit betekent dat als 4 patiënten de behandeling starten bij 1 patiënt het aantal MMD met 50% vermindert.

Fig. 3 Percentage met ten minste 50% vermindering in MMD



^a Om 'unit of analysis error' te voorkomen zijn de 2 actieve armen van FOCUS samengevoegd in Review Manager 5.4.1 (H.16.5.4 van het Cochrane Handboek).

Aanvullende gegevens uit subgroepen na falen op ≥ 2 profylactica na een vervolgduur van 6 maanden

Aanvullend is gekeken naar de effecten op tenminste 50% vermindering in MMD van de s.c. CGRP-mAbs gemeten over 6 maanden. Uit subgroepanalyses zijn er aanwijzingen dat het gemiddeld gemeten effect van s.c. CGRP-mAbs na een vervolgduur van 6 maanden vergelijkbaar is met een vervolgduur van 3 maanden.

Voor erenumab 140 mg blijkt het effect in een kleine subgroep van de STRIVE studie met patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica, na een vervolgduur van 6 maanden vergelijkbaar met het gepoolde effect na een behandelduur van 12-13 weken; zie bijlage 6b en fig. 3. In deze subgroep is over de maanden 4-6 de verhouding tussen de odds om tenminste 50% vermindering van MMD te bereiken door behandeling met 140 mg erenumab t.o.v. placebo 4,5; OR 4,5 (95% BI 1,7-12,4). Het effect in de arm met 70 mg erenumab is op de puntschatter geringer, maar met een overlappende BI; OR 2,9 (95% BI 1,0-8,3).

Voor galcanezumab 120 mg blijkt het effect in een kleine subgroep van de samengevoegde EVOLVE-1+2 studies^[28] met patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica, gemeten over een vervolgduur van 6 maanden ook vergelijkbaar met het gepoolde effect na een behandelduur van 12-13 weken; zie bijlage 6b en fig. 3. In deze subgroep is de verhouding tussen de odds om tenminste 50% vermindering van MMD te bereiken t.o.v. placebo ook bijna 4; OR 3,98 (95% BI 2,3-6,8).

Aanvullende gegevens uit meta-analyses bij EM overall

Uit meta-analyses bij EM overall komt een divers beeld naar voren. Een kanttekening is dat in de meta-analyses bij EM niet altijd dezelfde studies zijn meegenomen en dat de opzet en technieken per analyse verschillend zijn.

- in Alasad (2020) blijkt gemeten gedurende week 9-12 de gepoolde odds van een CGRP-mAb vs. placebo 2,5 (95% BI 2,0 tot -3,2; grote heterogeniteit ($I^2=65\%$)).^[30]
- In de metaanalyse van Deng (2020) is de gepoolde risk ratio van de CGRP-mAbs (incl. eptinezumab) vs. placebo uit 11 RCT's (4402 patiënten) bij EM 1,5 (95% BI 1,4 tot 1,7; matige heterogeniteit ($I^2=48\%$)).^[32]

Aanvullende gegevens uit subgroepanalyses gericht op verschillen in aantal gefaalde profylactica

De tenminste 50% respons van erenumab 140 mg was in de beide subgroepen van de LIBERTY studie even groot: in de subgroep na falen van 2 profylactica was de OR 2,8 (95% BI 1,1-7,3) en in de subgroep na falen van > 2 profylactica was de OR 2,9 (95% BI 1,2-7,0); zie bijlage 6b.

In de subgroepanalyses van de FOCUS studie (Pazdera, 2021^[35]; CSR) zijn er aanwijzingen dat in de subgroepen met EM na falen van respectievelijk 2, 3 of 4 klassen profylactica, de tenminste 50% respons van fremanezumab vergelijkbaar is.

Concluderend:

Het gepoolde effect in studies met een vervolgduur van 3 maanden is een 2,8 x zo grote 50% respons in vergelijking met placebo. Dit is een klinisch relevant effect; RR 2,8 (96% BI 1,9-4,1). Het gepoolde absoluut gemeten verschil ten opzichte van placebo in deze studies met een vervolgduur van 3 maanden bedraagt 25% (39 vs. 14%); zie fig. 3.

Dit effect is op de puntschatter vergelijkbaar tot numeriek groter dan het gepoolde effect uit diverse meta-analyses bij EM overall ongeacht of er sprake was van falen op eerdere behandeling.

Uit subgroepanalyses na falen op ≥ 2 profylactica in studies met een vervolgduur van 6 maanden is de OR vergelijkbaar met de gepoolde OR uit de studies met een vervolgduur van 3 maanden. Aanvullende subgroepanalyses bevestigen de eerdere aanname dat een gunstige tenminste 50% respons geëxtrapoleerd kan worden naar een therapieresistente populatie met EM. In analogie met het effect op MMD is er vertrouwen om het gepoolde effect van de s.c. CGRP-mAbs na falen op 2-4 profylactica te extrapoleren als het te verwachten effect voor therapieresistente EM. Er is afgewaardeerd voor inconsistentie vanwege grote heterogeniteit.

Gradeconclusie:

Een s.c. CGRP-mAb (erenumab, fremanezumab of galcanezumab) eenmaal per maand/kwartaal in de geregistreerde dosis gegeven als subcutane injectie vermindert ten opzichte van placebo *waarschijnlijk* [redelijke kwaliteit van bewijs] het MMD met tenminste 50% bij klinisch relevant meer patiënten met EM met tenminste 4 MMD, die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineprofylactica. Het gepoolde absoluut gemeten verschil ten opzichte van placebo in deze studies met een vervolgduur van 3 maanden bedraagt 25% (39 vs. 14%); zie fig. 3.

3.3.1

Overige overwegingen

Kwaliteit van leven (QoL)

Op verschillende QoL schalen laten de s.c. CGRP-mAbs een reductie zien van de impact van migraine op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten vergeleken met placebo; zie bijlage 6c.

Erenumab 140 mg verbetert gemeten op de HIT-6 score in de LIBERTY studie de QoL vergeleken met placebo klinisch relevant; Δ vs. placebo: -3,0 (95% BI: -4,5 tot -1,4); MICD is -1,5.

Het gunstige effect op de MPID-EA is voor een deel van de patiënten klinisch relevant, nl. bij 15% (46% vs. 26 % voor placebo); Δ vs. placebo: -3,9 (95% BI: -6,1 tot -1,7); MICD is -5.

Voor fremanezumab zijn er voor de subgroep met EM in de FOCUS studie geen uitkomsten op de QoL gerapporteerd.

Galcanezumab verbetert gemeten op de MIDAS score de QoL vergeleken met placebo met 16,4 (95% BI -24,9 tot -7,9) op een schaal van 0-270. Dit verschil is statistisch significant, maar volgens de defaultwaarde (zie 2.1.3) niet klinisch relevant. Op de EQ-5D is de verbetering positief, maar niet statistisch significant. Gemeten op de MSQ-RFR score verbetert galcanezumab de QoL statistisch significant met 11,5 (95% BI 7,1 tot -15,9). De MICD is 10,9. Dit gunstige effect is voor een deel van de patiënten klinisch relevant.

Deze gunstige effecten op de kwaliteit van leven beschouwt het Zorginstituut als een ondersteuning voor een klinisch relevant effect van de cruciale uitkomstmaten.

Aanhouden van effect

S.c. CGRP-mAbs zijn in RCT's alleen kortdurend (3-6 maanden) onderzocht.

Open label studies hebben als beperking de zogenaamde '**responder bias**': doordat patiënten zonder respons stoppen ontstaat er een concentratie van patiënten met respons in de behandelgroep. In het dossier lijkt het gemeten effect in de open label vervolgstudies mogelijk mede daardoor groter dan in de gecontroleerde studies.

In het 2 jaar durende open label vervolg van de LIBERTY studie^[36] bedraagt de tenminste 50% respons 57,2% (99/177). Van de 240 patiënten aan het begin van deze vervolgstudie heeft over 2 jaar 24,6% het gebruik gestaakt; 181 bleven over. EMA concludeert uit de overgelegde uitkomsten van de 5-jarige open label studie 20120178 dat de werkzaamheid van 140 mg erenumab in de open label behandelingsfase tot 5 jaar aanhoudt.^[37]

In het 12 weken durende open label vervolg van de FOCUS studie^[38] in een gemengde populatie van CM+EM bedraagt de respons met tenminste 50% voor de armen met oorspronkelijk placebo, fremanezumab/kwartaal, en fremanezumab/mnd respectievelijk 38%, 45% en 45%.

In een open-label onderzoek ^[39, 40] van patiënten met EM of EM hield de werkzaamheid van galcanezumab 120 mg/maand (met een initiële oplaaddosis van 240 mg in de eerste maand) tot een jaar aan. De behandelperiode werd door 77,8% van de patiënten voltooid. Meer dan 72% van de patiënten die de studie voltooiden meldden een 50%-reductie in MHD op maand 12.

In RCT's met een vervolgduur van 3 maanden is de gepoolde respons met tenminste 50% ten opzichte van placebo 25% (39 vs. 14%).

Op grond van de bovenstaande analyse concludeert het Zorginstituut dat het effect bij langduriger gebruik lijkt aan te houden.

3.4 Ongunstige effecten

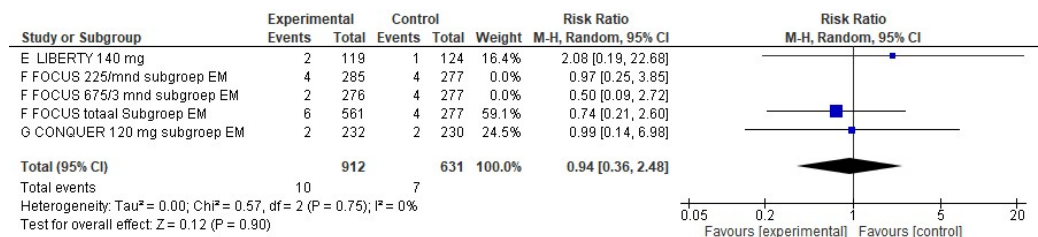
Tabel 2: Ongunstige effecten van s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab vergeleken met placebo bij patiënten voor de profylaxe van migraine (bron SmPC's)

| | erenumab | fremanezumab | galcanezumab |
|----------------|--|--|--|
| meest frequent | Vaak (1-10%): obstipatie, jeuk, spierspasmen, reacties op de injectieplaats. Verder: huiduitslag, zwellings/oedeem. | Zeer vaak (> 10%): reacties (induratie (17%), roodheid (16%)) en pijn op de injectieplaats (24%) Vaak (1-10%): jeuk op de injectieplaats. Soms (0,1-1%): huiduitslag op de injectieplaats. | Zeer vaak (> 10%): reacties en pijn op de injectieplaats (11%) Vaak (1-10%): vertigo, obstipatie, jeuk, huiduitslag. Soms (0,1-1%): urticaria. Zelden (0,01-0,1%): anafylaxie, angio-oedeem. |
| ernstig | obstipatie ^[41] , ernstige overgevoeligheidsreactie (anafylaxie, angio- oedeem) ^[42] | ernstige overgevoeligheidsreactie (anafylaxie) ^[43, 44] | ernstige (vertraagde) overgevoeligheidsreactie (anafylaxie, angio- oedeem) ^[45, 46] |

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de gepoolde uitkomsten van de RCT's van de s.c. CGRP-mAbs bij patiënten met (overwegend) therapieresistente EM met een vervolgduur van 12-13 weken traden in de arm met de CGRP-mAbs op de puntschatter iets minder ernstige bijwerkingen op dan bij placebo. Het verschil t.o.v. placebo was niet statistisch significant. De kans op ernstige bijwerkingen tijdens 3 maanden behandeling met een s.c. CGRP-mAb was iets geringer tot even groot als met placebo; RR 0,9 (95% BI 0,4-2,5). Het absolute risico verschil in ernstige ongunstige effecten van een s.c. CGRP-mAb en placebo bedraagt 0,0%; RV=0,00 (95% BI -0,01 tot 0,01).

Fig. 4. % ernstige bijwerkingen van s.c. CGRP-mAbs vs. placebo bij vnl. EM



Aanvullende gegevens uit subgroepen na falen op ≥ 2 profylactica na een vervolgduur van 6 maanden

In de subgroepanalyse van de STRIVE studie met patiënten, die hebben gefaald op tenminste 2 profylactica, is de kans op ernstige bijwerkingen op erenumab na een vervolgduur van 6 maanden vergelijkbaar met die na een vervolgduur van 3 maanden; 6,9% (4/58) staakte het gebruik met 140 mg erenumab; RR 6,5 (95% BI 0,3 tot 123). Zie bijlage 6b.

Gradeconclusie:

Een s.c. CGRP-mAbs (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) eenmaal per maand/kwartaal in de geregistreerde dosis gegeven als subcutane injectie geeft *waarschijnlijk [redelijke kwaliteit van bewijs]* op de korte termijn niet meer ernstige

bijwerkingen dan placebo.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de gepoolde uitkomsten van de RCT's van de s.c. CGRP-mAbs bij patiënten met (overwegend) therapieresistente EM met een vervolgduur van 12-13 weken stakten in de arm met de CGRP-mAbs op de puntschatter iets minder patiënten het gebruik vanwege bijwerkingen op dan bij placebo. Dit was geen statistisch significant verschil. De kans op staken vanwege bijwerkingen tijdens 3 maanden behandeling met een s.c. CGRP-mAb was even groot als met placebo; RR 0,9 (95% BI 0,3-2,8). Het absolute risicoverschil t.o.v. placebo bedraagt 0,0%; RV=0,00 (95% BI -0,01 tot 0,01)

Fig. 5. % staken vanwege bijwerkingen van s.c. CGRP-mAbs vs. placebo bij vnl. EM



Gradeconclusie:

Een s.c. CGRP-mAbs (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) eenmaal per maand/kwartaal in de geregistreerde dosis gegeven als subcutane injectie leidt *waarschijnlijk [redelijke kwaliteit van bewijs]* op de korte termijn niet tot vaker staken van de behandeling vanwege ernstige bijwerkingen dan placebo.

3.4.1

Overige overwegingen

Ontwikkeling van antistoffen (ADA, anti-drug antibodies) zijn gemeld bij 2,6 - 6,3% van de gebruikers van erenumab, bij fremanezumab 2,3% (waarbij 0,95% van de patiënten neutraliserende antistoffen ontwikkelde) en bij galcanezumab tot 12,5%. In geen van de gevallen is echter invloed op de veiligheid en werkzaamheid van s.c. CGRP-mAbs gemeld.

Uitkomsten uit langerdurende open label studies

S.c. CGRP-mAbs zijn in RCT's alleen kortdurend onderzocht waardoor mogelijke zeldzame bijwerkingen of bijwerkingen die zich op de langere termijn voordoen onopgemerkt kunnen zijn gebleven.

In het 2 jaar durende open label vervolg van de LIBERTY studie^[36] traden tijdens behandeling met erenumab 140 mg gecorrigeerd voor de blootstelling in het eerste jaar 2,7 ernstige bijwerkingen op per 100 patiëntjaren en 6,3/100 patiëntjaren in het 2^e behandeljaar. Ernstige bijwerkingen in het 2^e jaar, die de auteurs noemen, waren migraine (3/240) en depressie (2/240). In dit 2 jaar durende open label vervolg van de LIBERTY studie^[36] staakte 24,6% (59/240) het gebruik met 140 mg erenumab, waarvan 12% (7/49) vanwege bijwerkingen. Verder staakte 44% het gebruik vanwege onvoldoende effectiviteit. Bij 37% was staken een zgn. participant-beslissing. Staken vanwege bijwerkingen gecorrigeerd voor de blootstelling bedroeg in het eerste jaar 1,7/100 patiëntjaren en 2,1/100 patiëntjaren in het 2^e behandeljaar.

In de open label vervolgstudie van fremanezumab (HALO-EM en -CM samen) staakte 4% het gebruik vanwege bijwerkingen en trad bij 6% ernstige bijwerkingen

op. De sponsor achtte geen van deze ernstige bijwerkingen gerelateerd aan fremanezumab. De onderzoekers meenden dat bij 9 patiënten de ernstige bijwerking wel was gerelateerd aan het geneesmiddel (pneumonie, dehydratie, suïcidale gedachten, fybromyalgie, status migrainosus (3x), papillair thyroid kanker, amnesie, gebied met long-opacificatie).[47]

In het slechts 12 weken durende open label vervolg van de FOCUS studie[38] in een gemengde populatie van CM+EM traden ernstige bijwerkingen op bij 3% en staakte 1-2 % het gebruik vanwege bijwerkingen.

In een open label studie (ong. 80% met EM) staakte in de arm met 120 mg van galcanezumab 5% (7/135) het gebruik vanwege bijwerkingen en trad bij 2% (3/135) ernstige bijwerkingen op. De studie-onderzoeker achtte echter geen van deze ernstige bijwerkingen (lumbale radiculopathie, migraine, osteoartritis) gerelateerd aan galcanezumab.[39]

Uitkomsten 'real world' studies

In een systematische review over meldingen van 'real world' bijwerkingen waren constipatie en reacties op de injectieplaats de meest gemelde bijwerkingen van s.c. CGRP-mAbs.[48] In de real world setting worden de middelen goed verdragen en lijken er geen onderlinge verschillen te zijn. Minder frequente meldingen zijn gedaan van hypertensie[48], alopecia[49] en Raynaud[50].

Optreden van constipatie lijkt inherent aan het werkingsmechanisme van s.c. CGRP-mAbs (via remming van CGRP of zijn receptor) in de darm.[51, 52] Hoe de percentages, die in real-world studie zijn gemeld, moeten worden geïnterpreteerd is onduidelijk.[53] In de systematische review van 'real world' data wordt gewezen op de tekortkomingen van deze data: nl. de retrospectieve verzameling, lage patiëntenaantallen en veelal korte follow-up.[48]

Na registratie heeft EMA over de s.c. CGRP-mAbs diverse variatierapporten uitgebracht (3 over erenumab en 2 over galcanezumab en 2 over fremanezumab) waarin o.a. voor erenumab obstipatie en ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld als ernstige bijwerkingen (deze zijn toegevoegd aan tabel 3). Voor galcanezumab ernstig vertraagde overgevoeligheidsreacties.[54]

Op dit moment worden s.c. CGRP-mAbs in Nederland voorgeschreven en onder voorwaarden vergoed voor CM. Voor EM worden de 3 s.c. CGRP-mAbs ingezet op basis van 'compassionate use' toegepast in Managed Access Programs (MAP) /expanded access programs (EAP); zie tabel 3.

Tabel 3: Patiënten in MAP/EAP /CUP van s.c. CGRP-mAbs voor EM*

| | n | Voorwaarden |
|--------------|----|---|
| erenumab | ** | Patiënten die niet volledig voldeden aan de definitie van CM volgens de NVN-richtlijn. Geen verdere info |
| fremanezumab | ** | Patiënten die hadden gefaald op 5 of meer categorieën van onderhoudsmedicatie voor migraine, te weten candesartan, metoprolol of propranolol, valproaat of topiramaat, amitriptyline en flunarizine. Over ** patiënten verdere info; tenminste de oude voorwaarden van na falen op tenminste 3 categorieën |
| galcanezumab | ** | Alle patiënten hadden gefaald op 5 categorieën van migraineprofy lactica (ongeacht volgorde) te weten candesartan, metoprolol of propranolol, valproaat of topiramaat, amitriptyline en flunarizine. |

* Volgens opgave van de fabrikanten d.d. 8 februari 2023.

** Deze data zijn vertrouwelijk.

De tussen juni 2018 en 10 augustus 2020 bij Bijwerkingencentrum LAREB meest frequent gemelde bijwerkingen van s.c. CGRP-mAbs in Nederland waren in aflopende frequentie: (verergering van) migraine; obstipatie, hoofdpijn, misselijkheid, vermoeidheid, duizeligheid, spierpijn, jeuk, huiduitslag onvoldoende werkzaamheid van het geneesmiddel, gewrichtspijn. Verder is gemeld: (verergering van) Raynaud; gewichtstoename; haaruitval.^[55]

LAREB bericht in een nieuwsbrief van september 2022 over 109 meldingen van bijwerkingen bij de s.c. CGRP-mAbs bij CM. De meest frequent gemelde meldingen staan nog niet in de bijsluiters. Deze zijn gewrichtspijn en vermoeidheid. Andere bijwerkingen, die werden gemeld en die ook in bijsluiters staan, waren obstipatie en haaruitval.^[56]

Cardiale bijwerkingen

De EMA heeft een theoretische zorg dat s.c. CGRP-mAbs via remming van het vasodilatatoire effect van CGRP ischemische events zouden kunnen verergeren.^[5, 57] Vaatverwijding door CGRP is één van de compensatie-mechanismen bij ischemie van de hersenen en het hart, en mogelijk ook andere organen. Blokkade van het CGRP systeem zou in theorie kunnen leiden tot verergering van (geringe) ischemie bij b.v. TIA's of angina pectoris. In de klinische onderzoeken is deze zorg niet bevestigd, maar daar waren patiënten met cardiovasculaire ziekte ook uitgesloten. In de EPAR van fremanezumab wordt erop gewezen dat vasculaire bijwerkingen, als hypertensieve crisis en ziekte van Raynaud vaker in de actieve arm dan in placebo-arm zijn opgetreden. Het gaat echter om een lage incidentie. Aan de andere kant is van patiënten met migraine bekend dat vasculaire events incl. beroerte en MI vaker optreden.^[58]

Cardiale bijwerkingen gemeld bij LAREB (*meest gemeld bij erenumab*) betreffen pijn op borst, hartkloppingen, en myocardinfarct. LAREB beschrijft de cardiale meldingen als summier gedocumenteerd, en kan op basis van deze meldingen dus geen uitspraak doen of s.c. CGRP-mAbs veilig bij cardiaal belaste patiënten toegepast kunnen worden.^[55]

3.5

Ervaring

De ervaring met s.c. CGRP-mAbs is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met s.c. CGRP-mAbs

| | <i>erenumab</i> | <i>fremanezumab</i> | <i>galcanezumab</i> |
|--|-----------------|---------------------|---------------------|
| <i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i> | | X* | X* |
| <i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i> | X* | | |
| <i>ruim: > 10 jaar op de markt</i> | | | |

* voor erenumab loopt in Nederland al een MAP vanaf november 2018. Volgens de fabrikanten is de (gebruiks)ervaring met de 3 CGRP mAbs inmiddels voldoende. Zij melden dat wereldwijd meer dan 400.000 patiënten zijn behandeld met erenumab, meer dan 100.000 met galcanezumab en meer dan 150.000 met fremanezumab. Referenties om deze aantallen te onderbouwen ontbreken echter. De bronnen van de patiëntaantallen zijn 'data on file' die bij de fabrikanten zelf liggen en die daarover geen referenties kunnen overleggen.

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Geen

Specifieke groepen

Geen specifieke verschillen

- Bij ouderen weinig tot geen gegevens.
- De veiligheid en werkzaamheid van s.c. CGRP-mAbs bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.
- Bij zwangerschap wordt gebruik van s.c. CGRP-mAbs uit voorzorg ontraden. Er zijn onvoldoende gegevens, maar van humaan IgG is bekend dat het de placentabarrière passeert.
- Het geven van borstvoeding wordt ontraden gedurende de eerste dagen na de geboorte

Interacties

Er zijn van s.c. CGRP-mAbs geen klinisch relevante interacties bekend. Gericht onderzoek naar interacties is niet gedaan. Op basis van de kenmerken van monoklonale antilichamen worden farmacokinetische interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet verwacht. In klinische studies zijn geen interacties met de acute migraine middelen naar voren gekomen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Geen specifieke verschillen

Voor patiënten met *ernstige cardiovasculaire aandoeningen* zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar. Deze patiënten waren in de klinische onderzoeken met s.c. CGRP-mAbs uitgesloten.

Ernstige overgevoeligheidsreacties (incl. anafylaxie, angio-oedeem en urticaria) zijn gemeld. Als een ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, de behandeling direct staken en passende therapie instellen.

Conclusie:

Er zijn geen verschillen in toepasbaarheid tussen s.c. CGRP-mAbs onderling. De middelen worden bij zwangerschap en borstvoeding ontraden. Het is onduidelijk of patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis s.c. CGRP-mAbs veilig kunnen gebruiken.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van s.c. CGRP-mAbs is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van erenumab, fremanezumab, galcanezumab

| | <i>erenumab</i> | <i>fremanezumab</i> | <i>galcanezumab</i> |
|----------------------------------|---|---|--|
| Toedieningswijze | Subcutane injectie | Subcutane injectie | Subcutane injectie |
| Toedieningsfrequentie | 1x/4 weken | 2 doseringsschema's : 1x/maand; 1x/drie maanden | 1x/maand |
| Bewaren in de koelkast 2-8°C; | buiten de koelkast tot. 25 °C. is de houdbaarheid tot 14 dagen | buiten de koelkast tot 30°C. is de houdbaarheid tot 7 dagen | buiten de koelkast tot 30°C is de houdbaarheid tot 7 dagen |

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Uitgangspunten

In 2021 heeft ZIN geconcludeerd dat de s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab en galcanezumab bij de profylaxe van patiënten met therapieresistente CM voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk, en dat zij een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van placebo als laatste therapeutische optie. In 2019 was voor erenumab ter profylaxe van patiënten met EM en CM een gelijke waarde met topiramaat vastgesteld. Vanwege de gelijke waarde, naast de hoge meerkosten adviseerde ZIN de minister erenumab niet op te nemen in het GVS. Op grond van deze eerdere beoordeling is de verwachting dat een s.c. CGRP mAb als zodanig geen aantoonbare meerwaarde heeft t.o.v. een van de andere migraineprofylactica.

EM met tenminste 4 MMD is een invaliderende aandoening. Een deel van de patiënten komt niet uit met de bestaande profylactica. Voor deze therapieresistente patiënten bestaat een 'medical need' voor nieuwe profylactica, al dan niet met een nieuw aangrijpingspunt, zoals de s.c. CGRP-mAbs. De 'medical need' is bevestigd in overleggen met de beroepsgroep en de patiëntenorganisatie, en komt naar voren in het feit dat s.c. CGRP-mAbs in 'compassionate use' programma's al worden toegepast bij therapieresistente patiënten met EM. De gezamenlijke fabrikanten van de s.c. CGRP-mAbs hebben op grond van een plaatsbepaling van de beroepsgroep (NVN/NHV) een dossier samengesteld gericht op gepubliceerd bewijs dat s.c. CGRP-mAbs een therapeutische meerwaarde hebben voor de subgroep van patiënten met therapieresistente EM. Hierin is de subgroep therapieresistente EM gedefinieerd als patiënten met EM met tenminste 4 MMD met een CGRP-mAb als laatste behandeloptie, na falen op behandeling met de in de NVN-richtlijn genoemde huidige 5 categorieën van migraineprofylactica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β -blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclisch antidepressivum (amitriptyline); ongeacht de volgorde.

Er zijn 3 RCT's gevonden met (vooraf gespecificeerde subgroepen van) migrainepatiënten met EM, die de populatie van de PICO met therapieresistente EM het best benaderen: 1 met erenumab, 1 met fremanezumab en 1 met galcanezumab. De uitkomsten van de relevante armen van de 3 studies met CGRP-mAbs zijn gepoold⁶. Vervolgens is vanuit gepubliceerde subgroepanalyses nagegaan of er voldoende vertrouwen is om deze waarden te extrapoleren naar de beoogde populatie in de PICO. Hiervoor zijn o.a. van 2 andere RCT's bij EM, die aanvankelijk waren geëxcludeerd, de uitkomsten van kleine subgroepen met ≥ 2 gefaalde profylactica aanvullend gebruikt ter validatie.

⁶ Bij de pooling van de studies is er grote heterogeniteit. Methodologische verschillen en het feit dat er geen direct vergelijkende studies zijn bemoeilijken een betrouwbare vergelijking en pooling van de 3 middelen. In de recente scoping gaf de beroepsgroep echter aan dat het Zorginstituut mag uitgaan van een groepseffect. De indruk is dat er onderling tussen de middelen maar beperkte verschillen zijn. Alleen 70 mg erenumab bij EM scoort in sommige analyses inferieur.

Gunstige effecten

Een s.c. CGRP-mAb (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) eenmaal per maand/kwartaal in de geregistreerde dosis gegeven als subcutane injectie vermindert op de korte termijn bij patiënten met therapieresistente EM *mogelijk* [lage kwaliteit van bewijs] het aantal MMD (na falen op 5 categorieën) klinisch relevant in vergelijking met placebo. Dat geldt *mogelijk* [lage kwaliteit van bewijs] ook voor het aantal dagen dat acute (migrainespecifieke) medicatie moet worden gebruikt in vergelijking met placebo.

In een conservatieve respons analyse (uitgaande van tenminste een halvering van het aantal MMD als respons) treedt *waarschijnlijk* bij 1 op de 4 patiënten, die worden behandeld, tenminste een halvering op van het aantal MMD. Omdat de beroepsgroep als klinische relevantiegrens een minder strenge respons aanhoudt van $\geq 50\%$ gemeten over tenminste 3 van 6 maanden, is de verwachting dat de NNT in werkelijkheid lager ligt dan 4 en dat minder dan 4 patiënten behandeld moeten worden om bij 1 patiënt een klinisch relevant effect te behalen. Voor de individuele patiënt is er kans op een klinisch relevant effect, maar dit effect zal niet bij alle patiënten daadwerkelijk optreden. Net als bij de eerdere beoordeling van therapieresistente CM zullen daarom stopcriteria van belang zijn als aanvullende voorwaarden om een doelmatige inzet te borgen.

De 3 uitkomstmaten voor een gunstig effect zijn onderling afhankelijk. Het gunstige effect op het aantal dagen dat acute (migraine specifieke) medicatie wordt gebruikt ziet het Zorginstituut als ondersteunend voor het gunstige effect op MMD. Er is bij deze 2 uitkomstmaten een laag niveau van bewijs vanwege inconsistentie (door grote heterogeniteit tussen de studies) en omdat op gemiddeld groepsniveau er onzekerheid is of een klinisch relevant effect wordt bereikt. Beide uitkomstmaten wijzen wel in dezelfde richting. De 3^e uitkomstmaat is een responsanalyse van de 1^e uitkomstmaat. Voor deze uitkomstmaat is er een redelijk niveau van bewijs, omdat daar de onzekerheid over de klinische relevantie wordt weggenomen (door de mogelijkheid van stopcriteria).

Bij alle 3 uitkomstmaten is in GRADE afgewaardeerd voor inconsistentie, maar deze inconsistentie is niet consistent richting hetzelfde middel. Het Zorginstituut concludeert daarom over alle uitkomsten tezamen/overall dat er voldoende vertrouwen om te spreken van een groepseffect.

De verwachting dat waarschijnlijk bij 1 op de 4 therapieresistente patiënten een halvering van het aantal MMD zal optreden, acht het Zorginstituut voor therapieresistente patiënten met EM van belang. Een NNT van 4 of minder acht het Zorginstituut hier van klinisch belang.

De kwaliteit van leven uitkomsten bevestigen een gunstig effect op de kwaliteit van leven. Op enkele kwaliteit van leven- uitkomstmaten is het effect klinisch relevant. De effecten van s.c. CGRP-mAbs op vermindering van het aantal dagen met migraine blijven behouden in vervolgstudies van 1 tot 5 jaar.

Ongunstige effecten

Een s.c. CGRP-mAb (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) eenmaal per maand/kwartaal in de geregistreerde dosis gegeven als injectie geeft op de korte termijn *waarschijnlijk* [redelijke kwaliteit van bewijs] niet meer ernstige bijwerkingen dan placebo, en leidt evenmin tot meer stakers vanwege bijwerkingen. Ook in langer durende open label studies tot 1 jaar lijkt een s.c. CGRP-mAb goed te worden verdragen. Meest gerapporteerde bijwerkingen zijn obstipatie en reacties op de injectieplaats.

Het is nog onduidelijk of patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis s.c. CGRP-mAbs veilig kunnen gebruiken. Op grond van hun werkingsmechanisme moet

rekening worden gehouden met cardiovasculaire bijwerkingen.

4.2

Eindconclusie

De s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij therapieresistente EM. Zorginstituut Nederland concludeert dat zij een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van placebo bij therapieresistente EM met tenminste 4 MMD na falen op behandeling met de in de huidige richtlijn genoemde 5 categorieën van migraineprophylactica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β -blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclische antidepressivum (amitriptyline) (ongeacht de volgorde). Voor deze patiënten is een s.c. CGRP-mAb een laatste, vergoede behandeloptie. Hierbij vormen niet zozeer farmacologische als wel prijsoverwegingen het uitgangspunt. Net als bij de eerdere beoordeling van therapieresistente CM zijn stopcriteria van belang als aanvullende voorwaarden om een doelmatige inzet te borgen.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Als profylaxe van *episodische migraine* zijn metoprolol en candesartan (offlabel) middelen van eerste keus. Vervolgens komt amitriptyline als alternatief in aanmerking en in de tweedelijnszorg ook de anti-epileptica, topiramaat of valproïnezuur (alleen bij mannen, offlabel) en eventueel flunarizine. Bij profylaxe van *chronische migraine* in geval van MOH eerst stoppen met het gebruik van alle hoofdpijnmedicatie gedurende 2–3 maanden (detoxificatie). Herevalueer na detoxificatie de primaire hoofdpijndiagnose en start zo nodig profylaxe voor *episodische migraine* of, indien toch sprake is van chronische migraine, met topiramaat of valproïnezuur (in de tweedelijnszorg). De CGRP-antagonisten erenumab, galcanezumab of fremanezumab komen in aanmerking ter profylaxe van therapieresistente chronische migraine, dat wil zeggen na falen van topiramaat/valproïnezuur én botulinetoxine A.

Aan de vergoeding van ... zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering [bijlage 2](#).

5.2 Nieuw advies

Als profylaxe van *episodische migraine* zijn metoprolol en candesartan (offlabel) middelen van eerste keus. Vervolgens komt amitriptyline als alternatief in aanmerking en in de tweedelijnszorg ook de anti-epileptica, topiramaat of valproïnezuur (alleen bij mannen, offlabel) en eventueel flunarizine. **De s.c. CGRP-mAbs erenumab, galcanezumab of fremanezumab komen in aanmerking als profylaxe van therapieresistente episodische migraine bij volwassenen met tenminste 4 migrainedagen per maand (≥ 4 MMD), als laatste behandeloptie na falen van bovengenoemde 5 categorieën migraineproylactica (ongeacht de volgorde).**

Bij profylaxe van *chronische migraine* in geval van MOH eerst stoppen met het gebruik van alle hoofdpijnmedicatie gedurende 2–3 maanden (detoxificatie). Herevalueer na detoxificatie de primaire hoofdpijndiagnose en start zo nodig profylaxe voor *episodische migraine* of, indien toch sprake is van chronische migraine, met topiramaat of valproïnezuur (in de tweedelijnszorg). De **s.c. CGRP-mAbs** erenumab, galcanezumab of fremanezumab komen in aanmerking **als** profylaxe van therapieresistente chronische migraine, dat wil zeggen na falen van topiramaat/valproïnezuur én botulinetoxine A.

Er is geen bewijs dat het achtereen gebruiken van meerdere CGRP-mAbs therapeutisch zinvol is.

Aan **hun** vergoeding zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering [bijlage 2](#).

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in april 2022 met de volgende zoektermen: (Erenumab OR fremanezumab OR galcanezumab) AND Migraine episodic; filter RCT.

Dit resulteerde voor erenumab in 24 treffers, waarvan 14 zijn geselecteerd; voor fremanezumab in 22 treffers, waarvan 13 zijn geselecteerd; voor galcanezumab in 40 treffers waarvan 14 zijn geselecteerd.

Een update van een aanvullende search in pubmed van 2022 tot 27 februari 2023 leverde voor erenumab 5 treffers op waarvan 1 is geselecteerd; voor fremanezumab in 3 treffers, waarvan 0 is geselecteerd; voor galcanezumab in 6 treffers waarvan 2 zijn geselecteerd.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies en studies gebruikt voor aanvullende toetsing

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur | Aantal patiënten | Patiëntkenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten |
|---|---|------------------------|---|--|---|
| studies met erenumab bij EM | | | | | |
| Reuter, 2018 ^[25, 36, 20] LIBERTY | Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3b; Opzet: - Dubbelblinde behandelfase: 12 weken - <i>openlabel</i> behandelfase: 156 weken (loopt nog) - <i>follow-up</i> : 12 weken mITT | N=246 EAS: N=240 | Volwassenen 18-65 jaar met EM (met of zonder aura) ^a ; gemidd 4-14 dagen met migraine per maand; patiënten hadden gefaald (onvoldoende effect of vanwege bijwerkingen) op 2-4 andere preventieve migraine middelen op grond van medische geschiedenis en het oordeel van de arts | Erenumab 140 mg subcutaan elke 4 weken (n=121) (EAS: n=118) Placebo subcutaan elke 4 weken (n=125) (EAS: n=122) | Primair: 50% responder-rate in MMD Secundair: - Gemiddelde absolute afname in MMD** - verandering in aantal dagen waarop acute migraine-specifieke medicatie werd gebruikt. - verandering in MPFID score. Veiligheid |

| | | | | | |
|---|---|-----------------------------------|---|--|--|
| <p>STRIVE Studie 20120296 NCT02456740^[59] Goadsby, 2017^[60] [aanvullend meenemen omdat het voor de 70 mg de studie is waarvan de subgroep het dichtst bij de PICO komt]</p> | <p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Opzet: - Dubbelblinde behandel fase: 24 weken (P vs. E70 vs. E140) -gevolgd door <i>actieve behandel fase</i>: 28 weken (E70 vs. E140) mITT</p> | <p>N=955 EAS: N=946</p> | <p>Volwassenen 18-65 jaar met EM (met of zonder aura)^a; patiënten die geen respons hadden op gebruik van meer dan 2 andere groepen preventieve migraine middelen (na tenminste 6 weken behandeling) waren echter uitgesloten</p> | <p>Erenumab 70 mg subcutaan elke 4 weken (n=317) (EAS: n=312)</p> <p>Erenumab 140 mg subcutaan elke 4 weken (n=319) (EAS: n=318)</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=319) (EAS: n=316)</p> | <p>Primair: Gemiddelde absolute afname in MMD** Secundair: - 50% responder-rate; - verandering in aantal dagen waarop acute migraine-specifieke medicatie werd gebruikt. - verandering in MPFID-PI en MPFID-EA scores.</p> <p>Veiligheid</p> |
| <p>Subgroep STRIVE (Goadsby, 2019^[61])</p> | <p>idem</p> | <p>N=161</p> | <p>Subgroep: -gefaald op tenminste 2 profylactica; definitie van gefaald is incl. profylactica die niet werden verdragen of met een gedeeltelijke respons</p> | <p>Erenumab 70 mg subcutaan elke 4 weken (n=49)</p> <p>Erenumab 140 mg subcutaan elke 4 weken (n=58)</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=54)</p> | <p>idem</p> |
| <p>Studies met fremanezumab bij EM</p> | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------|--|--|--|
| <p>Ferrari, 2019^[26] FOCUS NCT03308968 Multicenter wereldwijd</p> | <p>Dubbelblind, placebo- gecontroleerd RCT fase 3b; Dubbelblinde behandelfase: 12 weken mITT</p> | <p>EM n= 329 CM n= 509</p> | <p>Volwassenen 18-70 jaar met EM (39%) en CM (61%) (ICHD-3) met of zonder aura; en die in de afgelopen 10 jaar hadden gefaald (onvoldoende effect of vanwege bijwerkingen) op gebruik van 2 van 4 te voren gespecificeerde groepen (klassen) preventieve migraine middelen Subgroepanalyse naar EM was vooraf gespecificeerd. EM: 6-14 dagen met hoofdpijn per maand, waarvan tenminste 4 dagen met migraine</p> | <p>fremanezumab 675 mg subcutaan elke 3 mnd (n=276, waarvan 107 met EM en 169 met CM)</p> <p>fremanezumab 225 mg subcutaan elke 4 weken (n=283, waarvan 110 met EM)</p> <p>[fremanezumab 675 mg subcutaan in maand 1; 225 mg in maand 2 en 3 (n=173 met CM)]</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=279) EAS=278, waarvan 111 met EM en 167 met CM</p> | <p>Primair: Gemiddelde afname in MMD** Secundair: - 50% responder-rate; - verandering in aantal dagen waarop acute migraine-specifieke medicatie werd gebruikt; - verandering maandelijks hoofdpijndagen (MHD); -HIT-6</p> <p>Veiligheid</p> |
| Studies met galcanezumab bij EM | | | | | |
| <p>Mulleners, 2020^[27, 62-64] CONQUER</p> | <p>Dubbelblind, placebo- gecontroleerd RCT fase 3; Opzet: - Dubbelblinde behandelfase: 3 maanden</p> | <p>N=464 EM=269</p> | <p>Volwassenen 18-75 jaar met EM en CM (met of zonder aura) vg ICHD-3, gemiddeld ≥ 4 migrainehoofdpijndagen én tenminste één hoofdpijnvrije dag per maand gedurende de afgelopen drie maanden; én die die in de afgelopen 10 jaar gedocumenteerd gefaald hebben op 2 tot 4 categorieën preventieve migraine middelen uit een vastgestelde lijst</p> | <p>galcanezumab 120 mg subcutaan elke mnd (n=232); EAS =225</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=230); EAS=226</p> | <p>Primair: Gemiddelde afname in MMD** Secundair: - 50, 75 en 100 % responder-rate; - MSQ-RFR; - MIDAS.</p> |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--------------------------|
| Ruff, 2019b, 2020^[28] EVOLVE 1+2 NCT02614183, NCT02614196. | Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Opzet: - Dubbelblinde behandel fase: 6 maanden | N=1773 Subgroepen ≥1 falen ≥2 falen | Volwassenen 18-66 jaar met EM (met of zonder aura); patiënten die geen respons hadden op gebruik van meer dan 2 andere gespecificeerde groepen preventieve migraine middelen (na tenminste 6 weken behandeling) waren echter uitgesloten | galcanezumab 120 mg subcutaan 1x/ mnd (n=444) galcanezumab 240 mg subcutaan 1x/mnd (n=435) Placebo subcutaan elke 4 weken (n=894) | Gemiddelde afname in MMD |
|--|--|--|--|---|--------------------------|

EM= episodische migraine CM= chronische migraine

EAS: *efficacy analysis set*: Patiënten die ten minste 1 dosis erenumab of placebo ontvingen en ten minste één postbaseline meting voor migrainedagen per maand hadden tijdens de dubbelblinde behandel fase, werden geanalyseerd volgens de via randomisatie toebedeelde behandeling;

MPFID-EA: *Migraine Physical Function Impact Diary Everyday-activities domain*: Hogere score (bereik 7 tot 35) betekent meer invloed van migraine op de dagelijkse activiteiten;

MPFID-PI: *Migraine Physical Function Impact Diary Physical-impairment domain*: Hogere score (bereik 5 tot 25) betekent grotere fysieke beperking als gevolg van de migraine.

HIT-6: Headache Impact Test 6-item

MSQL-RFR: Migraine Specific Quality of Life-Role Function Restrictive

MIDAS: Migraine Disability Assessment score

mITT=ten minste 1 dosis erenumab en ten minste 1 meting postbaseline.

^a EM: inclusie: ten minste 4 en minder dan 15 MMD (met of zonder aura) tijdens de 3 maanden voorafgaand aan screening en tijdens de baselinefase (4 weken) gebaseerd op ICHD-3-criteria.

** Migrainedagen werden bepaald op basis van hoofdpijnduur, symptomen, pijnklachten en migraine-specifiek medicatiegebruik op de kalenderdag. Voor de verschillen in definities tussen de studies, zie bijlage 5a. Hoewel er verschillen zijn in de definities van migrainehoofdpijn bv in de duur: ten minste **4 uur continu (bij FOCUS) of ten minste een half uur (bij EVOLVE, CONQUER)** is onduidelijk of dit tot grote verschillen leidt. Met name omdat in studies in de definitie van migrainedag (van **FOCUS**) ook de inname van aanvalsmedicatie in de definitie was opgenomen. Daarom kon als een patiënt migraine-specifieke medicatie innam tijdens een aura of om hoofdpijn op een kalenderdag te behandelen, dit ook geteld worden als een migrainedag, ongeacht de duur van de hoofdpijn en pijnkenmerken of geassocieerde symptomen.

*** Hoofdpijndagen werden gedefinieerd als kalenderdagen waarop de patiënt een gekwalificeerde migraine hoofdpijn of een niet-migraine hoofdpijn (start, voortdurende of terugkeren van de hoofdpijn) had voor ten minste **4 uur continu**, of een hoofdpijn van elke duur waarvoor acute medicatie werd gegeven om de hoofdpijn te behandelen.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Reden van exclusie |
|---|--|
| Goadsby, 2017 ^[60] ; STRIVE(e) | Patiënten met EM die geen therapeutische respons hadden op gebruik van meer dan 2 categorieën migraineprofyctica na een adequate therapeutische trial van tenminste 6 weken waren bij includeren in de studie uitgesloten. De studie richt zich door deze exclusie niet op therapieresistente patiënten. |
| Dodick, 2018 ^[65] e; ARISE(e) | idem |
| Sun, 2016 ^[66] (e) | idem |
| Sakai, 2019 ^[67] (e) | idem |
| Wang, 2021 ^[68] ; EMPOWER (e) | Patiënten met EM die hebben gefaald op gebruik tenminste 2 categorieën migraineprofyctica na een adequate therapeutische poging zijn in de studie uitgesloten. |
| Dodick, 2018 ^[69] f; HALO-EM (f) | Patiënten met EM die hebben gefaald op gebruik van 2 of meer categorieën migraineprofyctica na tenminste 3 maanden behandeling zijn in de studie uitgesloten. |
| Stauffer, 2018 ^[70] ; EVOLVE-1 (g) Skljarevski, 2018 ^[71] ; EVOLVE-1 | Patiënten met EM die hebben gefaald op gebruik van tenminste 3 verschillende klassen migraineprofyctica zijn in de studie uitgesloten |

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| Organisatie, ref | Datum | Titel |
|--------------------------------------|----------------------------|--|
| EMA / CBG ^[37, 72, 40] | 2022 2022 2021 | Samenvattingen van de productkenmerken s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab |
| EMA / CBG ^[5, 73, 58, 57] | 2018, 2019 2018 2019 | European Public Assessment Reports (EPARs) s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab |
| NVN ^[6] | 2017 | Richtlijn Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn. |
| NHG ^[8] | 2021 | NHG-Standaard Hoofdpijn |
| EHF ^[74] | 2022 | Guideline on the use of CGRP mAbs for migraine prevention |

Bijlage 5: Baselinekarakteristieken studies met s.c. CGRP-mAbs bij EM met (een subgroep) ≥ 2 eerder gefaalde behandelingen.

| | Reuter, 2018^[25]; Lanteri-Minet, 2021^[20] LIBERTY Erenumab 140 mg/4wk | Goadsby, 2019^[61]; STRIVE (Subgroep ≥ 2 (=15-17%)) Erenumab 70 en 140 mg/4wk) | Ferrari, 2019^[26] FOCUS Fremanezumab 675/3 mnd; 225/4 wk, subgroep EM (=39%; n=269) | Ruff, 2019^[28] EVOLVE 1+2 (Subgroep ≥ 2) (= 11 %) Galca 120 / mnd | Mulleners, 2020^[27] CONQUER^[64, 63] Galcanezumab 120 mg/mnd, subgroep EM (=58%; n=269) |
|--|--|---|---|---|---|
| Leeftijd (jaren), gemiddelde (range) | 44 | (43-6) | 46 | (43-44) | 46 |
| Vrouw (%) | 81 | (82-96) | 84 | (88-90) | 82-89 |
| Leeftijd met begin migraine | - | - | - | - | - |
| ziekteduur | - | (22-24) | 24 | (23) | 22-23 |
| % met medicatieovergebruik | - | - | - | - | 34-24 |
| Episodische migraine (%) | - | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Aantal aanvallen/maand | 5,2 | - | - | - | - |
| Aantal MMD | 9,3 | (8,1-8,9) | - ^d | (9,1-9,3) | 9,2-9,5 |
| Aantal hoofdpijndagen/maand | 10,1 | - | - | - | 11 |
| % met acute specifieke migrainemedicatie | 85 | (78-92) | 85 | - | - |
| Aantal dagen met hoofdpijnmedicatie/maand | - | - | - | - | 9,4-9,7 |
| Aantal dagen met migrainemedicatie/maand | 4,6 | (4,9-5,6) | - | (7,6-8,2) | - |
| % met geen eerdere migraineprofylaxe | 0 | - | 0 | - | 0 |
| % met eerdere migraineprofylaxe | 100 | - | 100 | 62-65 | 100 |
| % met eerder gefaalde profylaxe ^a | 100 | 36-40 | 100 | 25-29 | 100 |
| % met profylaxe in begin studie profylaxe | - | - | 0 | - | - |
| % met ≥ 2 gefaalde profylactica | 99% | 16-18 | 2 klassen: 50% | 11 | 2: 59-65% |
| % met ≥ 2 gefaalde profylactica/klassen | - | - | - | 9-11 | - |
| % met ≥ 3 gefaalde profylactica | 58-64 | - | 3 klassen : 32 | 4-7 | 3: 31-27 |
| % met ≥ 3 gefaalde profylactica/klassen | - | - | - | 3-6 | - |
| % met ≥ 4 gefaalde profylactica | 23 | - | 4 klassen: 18 | - | 4: 10-6 |

| Eerder gebruik van*: (%) | | | Subgroep EM ^c | | |
|-----------------------------|---------------|---|--------------------------|-------------------------|----|
| Topiramaat (anticonvulsiva) | 83-87 (n=209) | - | 66-80 | 54 (n=246) ^b | 73 |
| botulinetoxine | - | - | 10-18 | 7 ^b | 10 |
| Bètablokkers | 83 (n=205) | - | 57-59 | 32 ^b | 45 |
| TCA (antidepressiva) | 41-50 | - | 66-80 | 31 ^b | 45 |
| Flunarizine | 26-30 | - | 18-22 | 8 (n=35) ^b | 13 |
| Candesartan | 21 | - | 14-17 | 4 ^b | 9 |
| Valproïnezuur | 20-36 | - | 29-36 | 11 ^b | 32 |

^a staken door onvoldoende effect of vanwege bijwerkingen - geen gegevens over de beoogde (sub)groep

^b het percentage betreft de subgroep van patiënten met ≥ 1 eerder falen van een profylacticum; er zijn geen gegevens over de beoogde subgroep

* soms betreft het falen van eerder gebruik in verschillende definities

^c Bron=CSR FOCUS p. 277/1881.

^d De uitgangswaarde in de totale studiepopulatie van CM +EM was 14,1-14,3. In geen de publicaties is voor de subgroep EM een baselinewaarde gevonden, evenmin in het CSR van FOCUS.

^e Ook niet in CSR

Bijlage 5a: Verschillen in definities in studies met s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente episodische migraine

| | Erenumab (LIBERTY) | Fremanezumab (FOCUS) | Galcanezumab (CONQUER) |
|----------------------|---|---|---|
| migraine | hoofdpijn (met of zonder aura) met ten minste één van onderstaande kenmerken (1 of 2) volgens ICHD-3 bèta | hoofdpijn (met of zonder aura) met beide van onderstaande kenmerken volgens ICHD-3beta: | |
| | 1. ≥ 2 van de volgende pijnkenmerken: unilateraal; kloppend; gemiddelde-tot-ernstige intensiteit; of verergering bij inspanning of fysieke activiteit 2. ≥ 1 van de geassocieerde niet-pijn kenmerken: -misselijkheid en/of overgeven, of -zowel fotofobie en fonofobie). | | |
| Episodische migraine | gemidd 4-14 dagen met migraine per maand (in ten minste 2 aparte aanvallen) volgens ICHD-3 bèta | 6-14 dagen met hoofdpijn per maand, waarvan tenminste 4 dagen met migraine of waarschijnlijke migraine volgens ICHD-3 bèta of gebruik van typische migrainemiddelen (triptaan, ergotamine-preparaat). | 4-14 dagen met migraine per maand in de afgelopen 3 mnd |
| migrainedag | elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn die ten minste 30 min aanhoudt met één van de bovengenoemde criteria voor migraine. Of een dag waarop een patiënt migraine-specifieke medicatie heeft ingenomen tijdens aura of hoofdpijn, ongeacht de duur van de hoofdpijn en pijnkenmerken of geassocieerde symptomen. | elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn die ten minste 4 uur continu aanhoudt met de bovengenoemde criteria voor migraine of waarschijnlijke migraine* . Of een dag waarop een patiënt migraine-specifieke medicatie innam tijdens een aura of hoofdpijn, ongeacht de duur van de hoofdpijn en pijnkenmerken of geassocieerde symptomen. | elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn die ten minste 30 min aanhoudt. Of een dag met een hoofdpijn waarvan de patiënt dacht dat het bij het begin van de aanval migraine was (dus met symptomen) en die werd gecoupeerd met een triptaan of ergotamine. |
| hoofdpijndag | elke kalenderdag met een migrainehoofdpijn of niet-migraine hoofdpijn die ten minste 4 uur continu aanhoudt. Of een dag met hoofdpijn, ongeacht de duur, waarvoor | elke kalenderdag met een hoofdpijn die ten minste 4 uur continu aanhoudt met tenminste een matig ernstige piekintensiteit. Of een dag met hoofdpijn, ongeacht de ernst | elke kalenderdag met een hoofdpijn die ten minste 30 min aanhoudt (incl. migraine, waarschijnlijk migraine ^a en nonmigraine hoofdpijn) |

| | | | |
|-----------------------------|--|---|---|
| | hoofdpijnmedicatie (<u>analgetica</u> , triptanen, ergotamine, <u>opioiden</u>) is ingenomen. | of duur, waarvoor migraine-specifieke medicatie (triptanen, ergotamine) is ingenomen. | |
| Falen van eerdere medicatie | <p>In LIBERTY: onvoldoende effectiviteit, intolerantie vanwege bijwerkingen of als de patiënt niet geschikt werd geacht voor de behandeling vanwege lokaal geldende contra-indicaties of voorzorgen. Definitie onvoldoende effectiviteit: geen betekenisvolle vermindering in de frequentie migrainehoofdpijn na tenminste 2-3 maanden behandeling in gebruikelijke dosering binnen 5 jaar vóór screening. Definitie intolerantie vanwege bijwerkingen: staken vanwege bijwerkingen ooit.</p> <p>In STRIVE waren patiënten uitgesloten die geen therapeutische respons (gedefinieerd als geen vermindering in hoofdpijnfrequentie, -duur of -ernst volgens het oordeel van de onderzoeker na tenminste 6 weken behandeling) op een voldoende gedoseerde behandeling van ≥ 3 klassen migraineproylactica hadden. Falen was in een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse gedefinieerd als: door de onderzoeker vastgestelde onvoldoende effectiviteit of intolerantie vanwege bijwerkingen.</p> | <p>-In FOCUS: onvoldoende effectiviteit of intolerantie vanwege bijwerkingen of een contra-indicatie Definitie onvoldoende effectiviteit: in de afgelopen 10 jr geen klinisch relevant verbetering na tenminste 3 maanden behandeling in een stabiele dosering.</p> | <p>-In CONQUER: onvoldoende effectiviteit of intolerantie vanwege bijwerkingen; een contra-indicatie was niet meegenomen in de definitie van falen. Definitie onvoldoende effectiviteit: in de afgelopen 10 jr onvoldoende effectiviteit na tenminste 2 maanden behandeling in een max. verdraagbare dosering.</p> <p>-In Ruff (subgroep EVOLVE): Staken met een migraine-proylacticum (met tenminste niveau C-bewijs in de in de AAN-richtlijn) vanwege non-respons of onvoldoende respons (niet nader gedefinieerd) of vanwege veiligheidsredenen of bijwerkingen in de voorafgaande 5 jaren.</p> <p>In EVOLVE waren patiënten uitgesloten die ooit geen therapeutische respons (niet nader gedefinieerd) hadden op ≥ 3 migraineproylaxe klassen met niveau A of B-bewijs in de in de AAN-richtlijn in een max verdragen dosering (gedurende > 2 mnd).</p> |

^a Waarschijnlijke migraine: subtype van migraine waarin een van de migraine criteria afwezig is.

Bijlage 6a: Risico op bias

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| E LIBERTY 2018 | + | + | ? | + | + | + | ? |
| F FOCUS 2019 | + | + | + | + | + | + | ? |
| G CONQUER 2020 | + | + | + | ? | + | + | ? |

Bijlage 6b Uitkomsten bij therapieresistente EM in RCT's voor erenumab, fremanezumab en galcanezumab

| | | | n | Δ MMD | Δ MHD | Δ AMD | ≥ 50% reductie in MMD | ernstige bijwerkingen | % staken vanwege bijwerkingen |
|-----------------------------------|-------------|---------------------------------------|---------------------|--|--|--|---|---|---|
| LIBERTY Reuter, 2018 | 12 | E 140 mg/mnd placebo | 118/9 120/4 | -1.8 (SE: 0.4) -0.2 (SE: 0.4) | - | -1.3 (SE: 0.2) 0.5 (SE: 0.3) | 36/119 (30%) 17/124 (14%) (OR 2.7 (1.4-5.2)) | 2/119 (2%) 1/124 (1%) | 0 1/124 (1%) |
| LIBERTY-Rsubgroep* 2 | 12 | E 140 mg/mnd placebo | 42 51 | -1.8 (SE: 0.7) 0.3 (SE: 0.7) (Δ=-2.1(-3.8,-0.4)) | - | -1.2 (SE: 0.4) 0.6 (SE: 0.4) | 16/43 (37%) 9/52 (17%) (OR 2.8 (1.1-7.3)) | - | - |
| LIBERTY-Rsubgroep * > 2 | 12 | E 140 mg/mnd placebo | 76 69 | -1.8 (SE: 0.6) -0.5 (SE: 0.5) Δ=-1.3(-2.7,0.1) | - | -1.3 (SE: 0.3) 0.4 (SE: 0.3) | 20/76 (26%) 8/72 (11%) (OR 2.9 (1.2-7.0)) | - | - |
| STRIVE Goadsby** | 24 | E 70 mg/mnd E 140 mg/md placebo | 312 318 316 | -3.2 (SE 0.2) -3.7 (SE 0.2) -1.8 (SE 0.2) | - | -1.1 (SE 0.1) -1.6 (SE 0.1) -0.2 (SE 0.1) | 135/312 (43.3%) 159/318 (50.0%) 84/316 (26.6%) | 8/314 (3%) 6/319 (2%) 7/319 (2%) | 7/317 (2%) 7/319 (2%) 8/319 (3%) |
| STRIVE-Rsubgroep ≥ 2 | 24 | E 70 mg/mnd E 140 mg/md placebo | 49 58 54 | -1.3 (-2.6-0.0) -2.7 (-4.0-1.4) (Δ vs placebo) | - | -1.2 (-2.2--0.3) -2.5 (-3.4-1.5) (Δ vs placebo) | /49 (26,5%) /58 (36,2%) /54 (11,1%) | 2/49 (4,1%) 3/58 (5,2%) 0/54 | 1/49 (2%) 4/58 (6,9%) 0/54 |
| FOCUS Ferrari, 2019 | 12 CM+EM | F 675/3 mnd F 225mg/mnd placebo | 276 283 278 | -3,7 (SE: 0,3) -4,1 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3) | -3,9 (SE: 0,3) -4,2 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3) | -3,7 (SE: 0,3) -3,9 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3) | 95/276 (34%) 97/283 (34%) 24/278 (8,6%) | 2/276 (<1 %) 4/285 (1%) 4/277 1%) | 1/276 (<1 %) 4/285 (1%) 3/277 1%) |
| Ferrari, 2019 Subgroep EM | 12 CM | F 675/3 mnd F 225mg/mnd placebo | 107 110 111/2 | -3,7 (SE: 0,45) ^a -3,8 (SE: 0,44) ^a -0,7 (SE: 0,43) ^a | - | - ^e | 50/107 (46,7%) 47/110 (42,7%) 11/112 ^c (9,8%) | - | - |
| CONQUER Mulleners, 2020 | 13 CM+EM | G 120mg/mnd placebo | 230 228 | -4.1 (0.3) -1.0 (0.3) Δ=-3.1(-4.0,-2.2) | - | -4,2 (0,3) -0,8 (0,3) | 87/232 (37,5%) 31/230 (13,3%) (OR 3,9 (2,7-5,7)) | 2/232 2/230 | 1/232 0/230 |
| Subgroep EM van CONQUER | 13 EM (58%) | G 120mg/mnd placebo | 137 132 | -2,9 (0,3) -0,3 (0,3) Δ=-2.6(-3.4,-1.8) | - | -3,3 (0,4) -0,3 (0,4) | 57/137 ^b (41,8%) 23/132 (17,1%) (OR 3,5 (2,3-5,4)) | - | - |
| Subgroep EM | 13 EM | G 120mg/mnd placebo | 56 44 | -3,64 -0,65 | - | -3,5 -0,7 | /56 (41,1%) /44 (16,5%) | | |

| | | | | | | | | | |
|---|----------|------------------------|----------|------------------------------|---|------------------------|----------------------------|---|---|
| van CONQUER na falen van 3-4 profylactica | | | | ($\Delta=-2,99$ (0,78)) | | ($\Delta=-2,8$ (0,8)) | (OR 3,5 (1,7-7,3)) | | |
| Ruff, 2019b, 2020; EVOLVE 1+2 subgroup ≥ 2 | 24 EM | G 120mg/mnd placebo | 51 90 | -3,06 (0,74) -0.46 (0,64) | - | -3,18 (-) -1,16 | /51 (53,5%) /90 (22,4%) | - | - |
| | | | | | | | | | |

E70: Erenumab 70 mg groep; **E140:** Erenumab 140 mg groep; **P:** Placebogroep. – geen gegevens

Δ MMD= verandering in gemiddeld aantal (waarschijnlijke) migrainedagen per maand t.o.v. baseline; in LIBERTY is het verschil in de 3^e maand (wk 9-12) vermeld; In FOCUS is het verschil met het gemiddelde MMD over 12 weken weergegeven. In STRIVE is het gemiddeld verschil over de maanden 4-6 vermeld; en in EVOLVE het gemiddeld verschil over de maanden 1-6. De definitie voor migrainedagen verschilt soms, mede afhankelijk van de gebruikte IHS (2 of 3) classificatie. Bij de studies met erenumab ging de definitie volgens de IHS 3 en is in de definitie ook het aantal dagen waarop migrainespecifieke medicatie gebruikt meegenomen.

Δ AMD= verandering in gemiddeld aantal dagen met acute migraine (specifieke)/hoofdpijn medicatie per maand t.o.v. baseline.

* Subgroepanalyse van de Reuterstudie met 2 en > 2 eerdere gefaalde profylactica; bron=appendix 5 Reuter, 2018.

** De SmPC geeft over de studie van Goadsby aan dat bij patiënten bij wie een eerder profylacticum gefaald heeft, het verschil voor de afname van MMD t.o.v. placebo numeriek groter is, nl tussen erenumab 140 mg en placebo, -2,5 (95%-BI: -3,4; -1,7) en tussen erenumab 70 mg en placebo -2,0 (95%-BI: -2,8, -1,2). Ook was er een hoger percentage proefpersonen in de groep met erenumab dat een afname van MMD met ten minste 50% bereikte vergeleken met placebo.

^a Bron: CSR FOCUS; p. 152/1881 voor de waarden van de SE bij MMD.

^b De aantallen zijn teruggerekend vanuit de in de publicaties genoemde percentages en de EAS populatie.

^c bron: Pazdera, 2021 (Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response, Cephalalgia 2021). De in de publicatie gegeven waarden voor de verschillende subgroepen zijn samengevoegd in RevMan 5.4.1. Zie verder de bijlage bij het dossier over de berekening; en mail TEVA dd 7 maart 2022 voor FE.

^e geen waarden voor de subgroep gevonden, ook niet in het de CSR van FOCUS.

Bijlage 6c: Uitkomsten op Kwaliteit van Leven bij therapieresistente EM in RCT's voor erenumab, fremanezumab en galcanezumab

| | erenumab ^[25, 20] | fremanezumab ^[26] | galcanezumab ^[27, 64] |
|--|--|------------------------------|--|
| Headache Impact Test 6-item (HIT-6) score, | LIBERTY: -5,3 Δ vs pl: -3,0 (-4,5 tot -1,4) -% met afname ≥5 pnt: 46% vs. 27%(pl) | FOCUS (alleen EM+CM)* | - n.s. ^[20] |
| EQ-5D | | FOCUS (alleen EM+CM)* | CONQUER (EM) Index: - VAS: 2,9 vs -0,8; Δ vs pl: 3,7 (p=0,0549) |
| Migraine Disability Assessment (MIDAS) score, | - | FOCUS (alleen EM+CM)* | CONQUER (EM) -19,0 (3,6) Δ vs pl: -16,4 (-24,9 tot -7,9) |
| Migraine Physical Impairment Diary (MPFID)-alledaagse activiteiten | LIBERTY: -3,4 (0,8) Δ vs pl: -3,9 (-6,1 tot -1,7) -% met afname ≥5 pnt: 41% vs. 24%(pl) | | |
| MSQ-RFR Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Role Function-Restrictive domein | - | FOCUS (alleen EM+CM)* | CONQUER (EM) : 23,4 (1,8) Δ vs pl: 11,5 (7,1 tot 15,9) |
| | | | |

pl=placebo - geen gegevens * ook in CSR geen uitkomsten over QoL voor de subgroep met EM

ns=niet statistisch significant verschil

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking s.c. CGRP-mAbs (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) versus placebo bij profylaxe van therapieresistente EM: GRADE evidence profile.

| Certainty assessment | | | | | | | Aantal patiënten | | Effect | | Kwaliteit van bewijs | Importantie |
|----------------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|---------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| Aantal studies | Studieopzet | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | s.c. CGRP-mAbs | Placebo | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) | | |

Duur/ernst in MMD: geen gegevens.

Vermindering in aantal dagen met migraine/maand (MMD) (follow-up: 12-13 weken) (klinische relevantie grens $\geq 50\%$ gemeten over tenminste 3 van 6 maanden)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|--------------|----------------------|---------------------------|----------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|---|--|--------------|----------|
| 3 | RCT | niet ernstig | ernstig ^c | niet ernstig ^a | ernstig ^b | niet gevonden | 472 (-2.9 dag/mnd) | 363 (-0.4 dag/mnd) | - | MD 2.5 dagen minder (3.3 minder tot 1.7 minder) | ⊕⊕○○ LAAG | CRUCIAAL |
|---|-----|--------------|----------------------|---------------------------|----------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|---|--|--------------|----------|

Vermindering in aantal dagen met acute (migraine specifieke) medicatie/maand (AMD) (follow-up: 12-13 weken) (klinische relevantie grens $\geq 50\%$ gemeten over tenminste 3 van 6 maanden)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|--------------|----------------------|---------------------------|----------------------|---------------|-----|-----|---|---|--------------|----------|
| 2 | RCT | niet ernstig | ernstig ^c | niet ernstig ^a | ernstig ^b | niet gevonden | 255 | 252 | - | MD 2.15 dagen minder (2.7 minder tot 1.6 minder) | ⊕⊕○○ LAAG | CRUCIAAL |
|---|-----|--------------|----------------------|---------------------------|----------------------|---------------|-----|-----|---|---|--------------|----------|

Percentage met ten minste 50% vermindering in aantal dagen met migraine/maand (follow-up: 12-13 weken) (klinische relevantie grens $\geq 50\%$ gemeten over tenminste 3 van 6 maanden)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|--------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--------------------|-------------------|--------------------------|---|------------------|----------|
| 3 | RCT | niet ernstig | ernstig ^c | niet ernstig ^a | niet ernstig ^f | niet gevonden | 190/483 (39.3%) | 51/368 (13.9%) | RR 2.76 (1.9 tot 4.1) | 244 meer per 1.000 (van 125 meer tot 430 meer) | ⊕⊕⊕○ REDELIJK | CRUCIAAL |
|---|-----|--------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--------------------|-------------------|--------------------------|---|------------------|----------|

Percentage patiënten met ernstige ongunstige effecten ((klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 12-3 weken)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|--------------|--------------|---------------------------|----------------------|---------------|------------------|-----------------|----------------------------|--|------------------|----------|
| 3 | RCT | niet ernstig | niet ernstig | niet ernstig ^e | ernstig ^d | niet gevonden | 13/970 (1.3%) | 7/685 (1.0%) | RR 1.14 (0.45 tot 2.85) | 1 meer per 1.000 (van 6 minder tot 19 meer) | ⊕⊕⊕○ REDELIJK | CRUCIAAL |
|---|-----|--------------|--------------|---------------------------|----------------------|---------------|------------------|-----------------|----------------------------|--|------------------|----------|

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (klinische relevantie grens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 12-13 weken)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|--------------|--------------|---------------------------|----------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------------------|--|------------------|----------|
| 3 | RCT | niet ernstig | niet ernstig | niet ernstig ^e | ernstig ^d | niet gevonden | 6/912 (0.7%) | 4/631 (0.6%) | RR 0.89 (0.3 tot 2.81) | 1 minder per 1.000 (van 4 minder tot 11 meer) | ⊕⊕⊕○ REDELIJK | CRUCIAAL |
|---|-----|--------------|--------------|---------------------------|----------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------------------|--|------------------|----------|

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; s.c. CGRP-mAbs: erenumab, fremanezumab en galcanezumab

Redenen voor afwaardering

- a. Er is vertrouwen om de gepoolde resultaten in de studipopulaties met EM na falen van 2-4 klassen profylactica te extrapoleren naar de gewenste populatie in de PICO met therapieresistente patiënten. Hoewel een follow-up duur van 3 maanden bij een chronische indicatie erg kort is voor het nauwkeurig vaststellen van het effect op de langere termijn, zijn er uit extensiestudies en andere ongecontroleerde studies voldoende aanwijzingen voor ten minste aanhouden van het effect; er is daarom hiervoor niet afgewaardeerd. Wel is afgewaardeerd voor inconsistentie.
- b. Als we als klinische grenswaarde (MCID) een absoluut verschil van 50% in gemiddelde vermindering t.o.v. placebo aanhouden, ligt de BI van het gemiddelde effect op groepsniveau in het gebied van een niet-klinisch relevant effect. De beroepsgroep heeft de MCID echter vastgesteld op ten minste 50% vermindering in MMD ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. Omdat met deze MCID 27% vermindering in MMD gemeten over 3 maanden mogelijk wel, maar ook niet klinisch relevant kan zijn, is afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Ook voor AMD is onduidelijk in hoeverre er sprake is van een klinisch relevant effect en is afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
- c. In de forestplot is bij pooling van de RCT's sprake van heterogeniteit ($I^2 > 50\%$). Daarom is afgewaardeerd voor inconsistentie. Bij MMD is sprake van heterogeniteit ($I^2=45\%$), deze kan toegeschreven worden aan de LIBERTY studie; indien in de pooling de LIBERTY studie met erenumab niet wordt meegenomen vermindert de heterogeniteit ($I^2=0\%$). Bij AMD is sprake van hoge heterogeniteit ($I^2=69\%$), deze kan toegeschreven worden aan de FOCUS studie; indien de FOCUS studie met fremanezumab niet in de pooling wordt meegenomen vermindert de heterogeniteit ($I^2=0\%$). Ook m.b.t. effectmodificatie vanuit het aantal eerder geprobeerde behandelingen, is er inconsistentie.
- d. Het BI doorkruist twee maal de klinische relevantiegrenzen; dit is geen reden voor afwaarderen. Het aantal events was echter laag mogelijk vanwege de lage incidentie, maar (mede) ook vanwege de korte follow-up duur; daardoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. De schattingen van de effecten van s.c. CGRP-mAbs in vergelijking met placebo op deze uitkomstmaat zijn daardoor onzeker. Uiteindelijk is hier bij nauwkeurigheid afgewaardeerd en niet bij indirectheid (zie e.).
- e. Een follow-up duur van 3 maanden is bij een chronische indicatie erg kort voor het nauwkeurig vaststellen van het optreden van ernstige bijwerkingen op de langere termijn en voor het % staken vanwege bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen die op de langere termijn optreden worden in kortdurende onderzoeken niet gedetecteerd. Toch is niet afgewaardeerd, omdat hiervoor al bij nauwkeurigheid wordt afgewaardeerd. Idem voor staken vanwege ongunstige effecten. Een ander argument is dat langer durende open extensiestudies en RW praktijkstudies het beeld bevestigen dat s.c. CGRP-mAbs waarschijnlijk goed worden verdragen.
- f defaultwaarde voor RR is 1,25; er is dus niet afgewaardeerd

Literatuur

1. Verslag afstemming/scoping CGRP-remmers bij EM (MabsEM) met gezamenlijke fabrikanten (Novartis, Teva, Lilly), werkgroep van de NVN en ZIN. Online 20 januari 2022.
2. ZIN. GVS-advies CGRP-remmers erenumab (Aimovig®), fremanezumab (AJOVY®) en galcanezumab (Emgality®) bij de behandeling van chronische migraine. 2021. Geraadpleegd op april 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/09/17/gvs-advies-cgrp-remmers>.
3. EMA. Refusal of a change to the marketing authorisation for Emgality (galcanezumab). EMEA/H/C/004648/X/0004. 2020. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-emgality-galcanezumab_en.pdf.
4. EMA. Emgality-H-C-04648-X ; EPAR-Refusal public assessment report. EMA/CHMP/137303/2020. 2020. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-h-c-04648-x-0004-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf.
5. CHMP. Assessment report Aimovig. 31 May 2018. EMA/CHMP/413393/2018 Geraadpleegd op april 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn. 2017. Geraadpleegd op april 2023 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_migraine_en_moh/profylactische_behandeling_migraine.html.
7. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society Cephalalgia 2018; 38: 1-211.
8. NHG. NHG Standaard Hoofdpijn (Versie 5.0). 2021. Geraadpleegd op maart 2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hoofdpijn>.
9. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020; 396: 1204-22.
10. RIVM. Migraine Geraadpleegd op maart 2023 via <https://www.vzinfo.nl/migraine/ziektelast>
11. RIVM. Ranglijst aandoeningen op basis van ziektelast (in DALY's). Geraadpleegd op maart 2023 via <https://www.vzinfo.nl/ranglijsten/aandoeningen-op-basis-van-ziektelast>.
12. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. London, 24 January 2007. Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 Geraadpleegd op januari 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
13. Launer LJ, Terwindt GM and Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. Neurology 1999; 53: 537-42.
14. NHV. Voorstel Nederlandse Hoofdpijnvereniging voor criteria voor subgroepen van migraine patiënten die in aanmerking zouden moeten komen voor vergoeding binnen de basis verzekering van profylactische behandeling met

- CGRP remmers. 2020.
15. ZIN. GVS-advies erenumab (Aimovig®) voor de behandeling van migraine. 2019. Geraadpleegd op april 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/06/27/gvs-advies-erenumab-aimovig-voor-de-behandeling-van-migraine>.
 16. ZN. CGRP-Remmers artsenverklaring (erenumab, fremanezumab, galcanezumab). 2021. Geraadpleegd op april 2023 via <https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=6856736768&title=CGRP-remmers>.
 17. Verslag NVN-Scopingoverleg CGRP remmers en ditan bij migraine. 20 oktober 2022. 2022. Geraadpleegd op januari 2023 via.
 18. de Vries Lentsch S, Verhagen IE, van den Hoek TC, et al. Treatment with the monoclonal calcitonin gene-related peptide receptor antibody erenumab: A real-life study. *Eur J Neurol* 2021; 28: 4194-203.
 19. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2019; 40: 1026-44.
 20. Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 466-72.
 21. Vo P, Fang J, Bilitou A, et al. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain* 2018; 19: 82.
 22. Stafford MR, Hareendran A, Ng-Mak DS, et al. EQ-5D™-derived utility values for different levels of migraine severity from a UK sample of migraineurs. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 65.
 23. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-32.
 24. Dodick DW, Silberstein S, Saper J, et al. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. *Headache* 2007; 47: 1398-408.
 25. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. 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* 2018.
 26. 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: 1030-40.
 27. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 814-25.
 28. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. *Eur J Neurol* 2020; 27: 609-18.
 29. Yang Y, Chen M, Wu D, et al. Optimal Dose of Erenumab for Preventive Treatment of Episodic Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol* 2022; 20: 460-70.
 30. Alasad YW and Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 195: 105900.
 31. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic

- drugs. J Headache Pain 2021; 22: 128.
32. Deng H, Li GG, Nie H, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2020; 20: 57.
 33. Shi M, Guo J, Li Z, et al. Network meta-analysis on efficacy and safety of different anti-CGRP monoclonal antibody regimens for prophylaxis and treatment of episodic migraine. Neurol Res 2021; 43: 932-49.
 34. Masoud AT, Hasan MT, Sayed A, et al. Efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol Sci 2021; 427: 117505.
 35. Pazdera L, Cohen JM, Ning X, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. Cephalalgia 2021; 41: 1075-88.
 36. Ferrari MD, Reuter U, Goadsby PJ, et al. Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; 93: 254-62.
 37. EMA. Summary of product characteristics. Aimovig -EMA/H/C/004447. First published 08/08/2018 Last updated 02/03/2022. Geraadpleegd op mei 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf
 38. Ashina M, Cohen JM, Galic M, et al. 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. J Headache Pain 2021; 22: 68.
 39. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurol 2018; 18: 188.
 40. EMA. Summary of product characteristics. Emgality - EMA/H/C/004648 First published: 14/02/2019 Last updated: 11/11/2022. Geraadpleegd op mei 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf.
 41. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) erenumab Procedure No. EMA/H/C/PSUSA/00010699/201911. 25 June 2020 EMA/392983/2020. 2020. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/aimovig-h-c-psusa-00010699-201911-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
 42. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) erenumab. 12 December 2019 EMA/691366/2019 Procedure No. EMA/H/C/PSUSA/00010699/201905 2019. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/aimovig-h-c-psusa-00010699-201911-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
 43. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) fremanezumab. EMA/H/C/PSUSA/00010758/202103. 2021. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/ajovy-h-c-psusa-00010758-202103-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
 44. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) : fremanezumab. 30 April 2020 Procedure No.

- EMA/H/C/PSUSA/00010758/202003 2020. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/ajovy-h-c-psusa-00010758-202003-epar-scientific-conclusions-grounds-recommending-variation-terms_en.pdf.
45. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) : galcanezumab. Procedure No. EMA/H/C/PSUSA/00010733/201903 2019. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/emgality-h-c-psusa-00010733-201903-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
46. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). EMA/408407/2021. 2021. Geraadpleegd op mei 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/emgality-h-c-psusa-00010733-202009-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
47. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology* 2020; 95: e2487-e99.
48. Pavelic AR, Wöber C, Riederer F, et al. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. *Cells* 2022; 12.
49. Ruiz M, Cocores A, Tosti A, et al. Alopecia as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of FAERS, and literature review. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024221143538.
50. Evans RW. Raynaud's Phenomenon Associated With Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Antagonists. *Headache* 2019; 59: 1360-4.
51. Holzer P and Holzer-Petsche U. Constipation Caused by Anti-calcitonin Gene-Related Peptide Migraine Therapeutics Explained by Antagonism of Calcitonin Gene-Related Peptide's Motor-Stimulating and Prosecretory Function in the Intestine. *Front Physiol* 2021; 12: 820006.
52. Haanes KA, Edvinsson L and Sams A. Understanding side-effects of anti-CGRP and anti-CGRP receptor antibodies. *J Headache Pain* 2020; 21: 26.
53. Mackenzie KD, Ortega M, Kessler Y, et al. Commentary: Constipation caused by anti-calcitonin gene-related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene-related peptide's motor-stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol* 2022; 13: 1067274.
54. CHMP. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). EMA/260516/2022. 2022. Geraadpleegd op februari 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/emgality-h-c-psusa-00010733-202109-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf.
55. Zweers P and Ekhart C. Soms systemische bijwerking bij gebruik CGRP-remmers. 2021. Geraadpleegd op september 2022 via <https://www.pw.nl/achtergrond/2021/soms-systemische-bijwerking-bij-gebruik-cgrp-remmers>.
56. Lareb. Bijwerkingen van CGRP-remmers bij migraine. Nieuwsbrief Bijgelicht september 2022.
57. CHMP. Assessment report Emgality. 20 September 2018 EMA/708631/2018 2018. Geraadpleegd op april 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf.
58. CHMP. Assessment report AJOVY Procedure No. EMA/H/C/004833/0000 31 January 2019 EMA/118499/2019 2019. Geraadpleegd op april 2022 via

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
59. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention (STRIVE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02456740. Last Updated 12 October 2022. Geraadpleegd op januari 2023 via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02456740>.
 60. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-32.
 61. Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2019; 39: 817-26.
 62. Okonkwo R, Tockhorn-Heidenreich A, Stroud C, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with migraine and history of failure to 3-4 preventive medication categories: subgroup analysis from CONQUER study. *J Headache Pain* 2021; 22: 113.
 63. Ambrosini A, Estemalik E, Pascual J, et al. Changes in acute headache medication use and health care resource utilization: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER). *J Manag Care Spec Pharm* 2022; 28: 645-56.
 64. Tepper SJ, Ailani J, Ford JH, et al. Effects of Galcanezumab on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Previous Failure of 2-4 Migraine Preventive Medication Categories: Results from a Phase IIIb Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial (CONQUER). *Clin Drug Investig* 2022; 42: 263-75.
 65. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026-37.
 66. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 382-90.
 67. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al. A Randomized Phase 2 Study of Erenumab for the Prevention of Episodic Migraine in Japanese Adults. *Headache* 2019; 59: 1731-42.
 68. Wang SJ, Roxas AA, Jr., Saravia B, et al. Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPower study. *Cephalalgia* 2021; 41: 1285-97.
 69. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319: 1999-2008.
 70. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1080-8.
 71. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38: 1442-54.
 72. EMA. SmPC Ajovy 02/06/2021 - EMEA/H/C/004833 First published: 17/04/2019 Last updated: 07/06/2022 Geraadpleegd op mei 2023 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>.
 73. CHMP. Assessment report Aimovig (sterkte van 140 mg) EMEA/H/C/004447/X/0001 28 February 2019 EMA/CHMP/199629/2019 2019. Geraadpleegd op april 2022 via <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aimovig-h-c-4447->

[x-0001-epar-assessment-report_en.pdf](#).

74. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. J Headache Pain 2022; 23: 67.



Budgetimpactanalyse van s.c. CGRP-mAbs erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) en galcanezumab (Emgality®) bij de profylaxe van episodische migraine bij volwassenen nadat zij op 5 eerdere behandelingen hebben gefaald

Voor beoordeling in het kader van uitbreiding nadere voorwaarden

Datum 12 juni 2023
Status Definitief

Colofon

| | |
|--------------------|---|
| Zaaknummer | 2022009828 |
| Volgnummer | 2022013623 |
| Contactpersoon | Mr. Drs. Kenneth Watson, MD Plv. Secretaris WAR-CG Email: kwatson@zinl.nl |
| Auteur(s) | Mevr. dr. S. Vijgen en Mevr. dr. C. Sweegers |
| Afdeling | Sector Zorg, team Geneesmiddelen |
| Registratiehouders | TEVA GmbH, Novartis Ltd. Eli Lilly B.V. |

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van s.c. CGRP-mAbs erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) en galcanezumab (Emgality®) bij de profylaxe van episodische migraine bij volwassenen nadat zij op 5 eerdere behandelingen hebben gefaald | 12 juni 2023

Inhoud

| | |
|----------|--------------------------------|
| | Colofon—1 |
| 1 | Inleiding—5 |
| 1.1 | Geregistreerde indicatie—5 |
| 2 | Uitgangspunten—7 |
| 2.1 | Aantal patiënten—7 |
| 2.2 | Substitutie—11 |
| 2.3 | Kosten per patiënt per jaar—11 |
| 2.4 | Aannames—12 |
| 3 | Budgetimpactanalyse—13 |
| 4 | Conclusie—17 |
| 5 | Referenties—19 |

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van s.c. CGRP-mAbs erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) en galcanezumab (Emgality®) bij de profylaxe van episodische migraine bij volwassenen nadat zij op 5 eerdere behandelingen hebben gefaald | 12 juni 2023

1 Inleiding

Dit rapport is opgesteld in het kader van de groepsbeoordeling voor de klasse subcutane calcitonine-gen-gerelateerde peptide monoklonale antilichamen (hierna: s.c. CGRP-mAbs). Hieronder vallen drie geneesmiddelen: erenumab (Aimovig®), galcanezumab (Emgality®) en fremanezumab (Ajovy®).

Dit rapport raamt de (meer)kosten ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan bij uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden voor de klasse s.c. CGRP-remmers naar: profylaxe van episodische migraine (hierna: EM) bij volwassenen die tenminste 4 migrainedagen per maand hebben, als laatste behandeloptie, nadat 5 categorieën van migraineprofylactica hebben gefaald.

De s.c. CGRP-mAbs worden momenteel vergoed voor de profylaxe van chronische migraine (hierna: CM) bij volwassenen onder de volgende vergoedingsvoorwaarden: uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar en ouder met CM na uitsluiten of behandeling van medicatieovergebruikshoofdpijn en na falen van profylactische behandeling met:

- a) minimaal twee maanden topiramaat of valproaat in adequate doseringen en
- b) minimaal twee pogingen met botulinetoxine A (6 maanden) volgens PREEMPT protocol, tenzij het een verzekerde betreft met chronische migraine die op 17 september 2021 al in het kader van een *managed access program* met een CGRP-remmer werd behandeld.

Uitgangspunten voor de BIA zijn: de indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De geregistreerde indicatie voor de s.c. CGRP-mAbs (erenumab, fremanezumab en galcanezumab) luidt als volgt: "De s.c. CGRP-mAbs zijn geïndiceerd voor profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben."¹

Er wordt nu vergoeding aangevraagd voor een subpopulatie binnen de geïndiceerde populatie: voor de profylaxe van EM bij volwassenen met tenminste 4 migrainedagen per maand (≥ 4 MMD), als laatste behandeloptie. Dit wordt geoperationaliseerd als falen op 5 categorieën van migraineprofylactica (ongeacht de volgorde).

De behandeling van migraine is beschreven in de NVN richtlijn² en de NHG-standaard³. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen de aanvalsbehandeling en de onderhoudsbehandeling (profylaxe). Dit rapport betreft alleen de profylaxe van migraine. Na overleg met relevante partijen is de plaats van s.c. CGRP-mAbs in de behandeling van patiënten met EM en CM vastgesteld.⁴ Bij EM wordt vaak als eerste gestart met een angiotensine-receptorblokker (candesartan) of een bètablokker (metoprolol of propranolol). Bij falen van deze middelen kan een anti-epilepticum ingezet worden, zoals topiramaat of valproaat. Indien ook deze middelen niet effectief (meer) zijn, kan overwogen worden om te starten met een tricyclisch antidepressivum (amitriptyline) of een calciumkanaalblokker (flunarizine).

De s.c. CGRP-mAbs zouden volgens de vergoedingsaanvraag pas ingezet kunnen worden na falen op deze 5 categorieën geneesmiddelen (ongeacht de volgorde).

Volgens het farmacotherapeutisch (FT) rapport voldoen de s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab aan de stand van de wetenschap en praktijk bij therapieresistente EM. Voor deze patiënten is een s.c. CGRP-mAb een laatste, vergoede behandeloptie. Hierbij vormen niet zozeer farmacologische als wel prijsoverwegingen het uitgangspunt.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Het aantal patiënten met EM, dat zal starten met één van de s.c. CGRP-mAbs, is lastig in te schatten. Hiervoor moeten aannames gedaan worden. Naar verwachting zal er een grote groep patiënten zijn, die al uitbehandeld is en die al verschillende profylactica geprobeerd heeft. Ook zullen er patiënten zijn die op dit moment met een 5^e profylacticum behandeld worden, en binnenkort met een nieuwe behandeling zullen (willen) starten.

Het is onbekend om hoeveel patiënten het precies gaat. Hieronder worden de stappen toegelicht om tot een onderbouwde schatting van het aantal patiënten te komen.

1) *Prevalente patiënten met migraine*

In 2021 waren 283.800 patiënten met migraine bekend bij de huisarts.⁵ De prevalentie is al jaren vrij stabiel. Er waren in 2019 279.900 prevalentie patiënten en 276.400 in 2020.

Omdat in deze huisartsenregistratie ook patiënten van 18 jaar en jonger worden meegenomen en de geregistreerde indicatie alleen volwassenen betreft, geeft het hiervoor genoemde aantal prevalentie patiënten misschien een kleine overschatting. Hiermee dient rekening gehouden te worden in de conclusie.

Er wordt in deze BIA geen aparte berekening gemaakt van een groep incidentie patiënten. Patiënten, die de komende 3 jaar de diagnose migraine krijgen, zullen naar verwachting niet meer binnen de scope van deze BIA starten met een s.c. CGRP-mAb.

2) *Geregistreerde indicatie: minimaal 4 migrainedagen per maand*

Volgens de geregistreerde indicatie komen alleen patiënten met minimaal 4 migrainedagen per maand (MMD) in aanmerking voor behandeling met een s.c. CGRP-mAb. Om hier een inschatting van te maken zijn de resultaten gebruikt van een online onderzoek onder 100 Nederlandse huisartsen.⁶ Hen is gevraagd welk deel van de migrainepatiënten (met zowel EM als CM) in Nederland meer dan 4 MMD heeft. Zij komen uit op een gemiddeld percentage van 38%. In afwezigheid van een betere schatting wordt dit percentage aangehouden in deze BIA.

3) *Patiënten die starten met profylaxe*

Niet alle patiënten met 4 of meer MMD zullen starten met profylactische behandeling. In het onder 2) vermelde onderzoek gaven huisartsen aan dat zij profylaxe overwegen bij 77% van de patiënten met minimaal 4 MMD.

4) *Patiënten die willen starten met een 6e profylactische behandeling*

Een deel van de patiënten zal slechts één of twee profylactische behandelingen ondergaan. Om in kaart te brengen hoeveel patiënten minstens een 6e behandeling overwegen is dus nog een aanvullende berekening noodzakelijk. Om inzicht te krijgen in het percentage patiënten dat aan deze laatste voorwaarde voldoet, wordt hierbij uitgegaan van het onderzoek op basis van IQVIA's Real-World Data Longitudinal Prescription database.⁷ Dit onderzoek maakt gebruik van daadwerkelijke declaratiegegevens van geneesmiddelen, met een dekingsgraad van ongeveer 75%. Over een periode van enkele jaren wordt per patiënt gekeken hoeveel profylactica worden gebruikt. Uit de analyse blijkt dat 11% van de patiënten

minimaal 5 profylactische behandelingen start. Er zijn geen gegevens bekend over het starten met een 6^e behandeling. Omdat naar verwachting veel patiënten nog een 6^e behandeling met deze nieuwe groep geneesmiddelen zullen starten – de medical need bij deze indicatie is onverminderd hoog – gaat het Zorginstituut voor deze BIA daarom ook uit van 11%. Er is een kans dat dit een overschatting is. Daarmee moet rekening gehouden worden in de conclusie.

5) Subpopulatie: episodische migraine

De laatste stap is het uitsplitsen van patiënten met EM en CM. De berekening van de registratiehouder vormt het uitgangspunt. Deze komt uit op een verdeling van ongeveer 50% EM en 50% CM. Aan deze berekening liggen de volgende aannames ten grondslag.

Ten eerste blijkt uit onderzoek dat circa 50% van de CM-patiënten en 13% van de EM-patiënten diverse profylactica uitprobeert. Ten tweede is bekend dat er veel meer patiënten met EM zijn dan met CM; ongeveer 80% EM versus 20% CM. Combinatie van deze observaties leidt tot een verdeling van ongeveer 50/50. Geïllustreerd met een rekenvoorbeeld: van 100 migrainepatiënten zullen er ongeveer 80 EM hebben. Van deze groep start ongeveer 13% een tweede of latere profylactische behandeling. Dit zijn afgerond 10 patiënten. Van diezelfde groep van 100 migrainepatiënten hebben er dus 20 CM. Van deze groep start de helft een tweede of latere profylactische behandeling. Ook dit zijn er 10. Dit rekenvoorbeeld laat zien dat de verdeling van EM- en CM- patiënten ongeveer gelijk is in de populatie die relevant is voor deze BIA. Er bestaat hierover wel onzekerheid omdat er ook nog aspecten als chronificatie en episodificatie¹ van toepassing zijn.

Samenvatting punt 1-5

Wanneer bovenstaande aannames, inclusief bijbehorende percentages, worden toegepast op de prevalentie groep patiënten komt dit neer op: 283.800 x 38% (minimaal 4 MMD) x 77% (start een profylactische behandeling) x 11% (start van een zesdelijns profylacticum) x 50% (EM patiënten) = 4.567 patiënten (zie tabel 1). Het Zorginstituut beseft dat er nadelen kleven aan het gebruik van verschillende bronnen en dus verschillende patiëntenpopulaties. Dit brengt onzekerheid met zich mee waarmee in de interpretatie van de conclusies rekening moet worden gehouden.

Tabel 1: Geschat aantal EM patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met s.c. CGRP-mAbs

| Stap in de berekening | Aantal patiënten |
|---|------------------|
| Aantal prevalentie patiënten met migraine | 283.800 |
| Waarvan patiënten met minimaal 4 MMD (38%) | 107.844 |
| Waarvan patiënten die starten met profylaxe (77%) | 83.040 |
| Waarvan patiënten die een zesdelijnsbehandeling starten (11%) | 9.134 |
| Waarvan patiënten met EM (50%) | 4.567 |

¹ Elk jaar transformeert 2,5% van de EM patiënten naar CM. Dit proces noemt men 'migraine chronificatie'. In Nederland gaat het om circa 50.000 patiënten per jaar. Per 2 jaar gaat bij 26% van de patiënten CM over in EM. Dit wordt ook wel episodificatie genoemd.

Hierboven is de groep patiënten met EM geschat die in principe in aanmerking komt voor de behandeling met een s.c. CGRP-mAb. Hieronder worden de twee laatste stappen genoemd die relevant zijn voor de berekeningen.

6) *Marktpenetratie*

Voor het berekenen van de marktpenetratie is er rekening mee gehouden dat patiënten, die in aanmerking komen voor een behandeling, eerst geïnformeerd moeten worden over deze nieuwe behandeloptie. Bovendien zullen zij de neuroloog moeten bezoeken voor een eerste recept. Ook zijn er patiënten die pas in de komende drie jaar 'toe' zijn aan een zesdelijnsbehandeling. Op grond van deze observaties verwacht het Zorginstituut dat de marktpenetratie de komende drie jaar zal oplopen van 50% naar 70% naar 90%. Dit is dezelfde aanpak als in de BIA voor CM.

7) *Patiënten die stoppen met de behandeling*

Bij het advies van de s.c. CGRP-mAbs voor CM zijn afspraken gemaakt rond de vergoeding: patiënten met onvoldoende respons dienen de behandeling na 6 maanden te staken. Het ligt in de lijn der verwachting dat er ook een dergelijke afspraak komt voor EM. Daar wordt in deze BIA vanuit gegaan. In de richtlijnen van de EMA voor het uitvoeren van klinisch onderzoek bij migraine^[10] is geen klinische relevantiegrens vermeld. Traditioneel was in respectievelijk studies bij migraine¹¹, de behandelrichtlijn van de NVN² en een eerdere beoordeling van erenumab¹² de klinische relevantiegrens (MCID) voor het aantal MMD bij EM vastgesteld op een vermindering van tenminste 50% in aantal MMD of hoofdpijndagen. De klinische studies waarin s.c. CGRP-mAbs zijn onderzocht bij patiënten met EM meten en rapporteren de respons op deze manier. Uit de gepoolde analyse van de FT-beoordeling resulteert een responspercentage van 39% voor EM patiënten, die behandeld worden met s.c. CGRP-mAbs.

In een recente scoping (2022) gaf de NVN aan dat nu een vermindering van tenminste 50% in aantal MMD of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden als klinisch relevant voor patiënten wordt beschouwd.^{13,14} In de voor vergoeding met de zorgverzekeraars afgesproken stopcriteria voor CM en in een real life studie¹⁵ is deze uitkomstmaat geoperationaliseerd. In de RCT's van EM ontbreken echter uitkomsten of gegevens over een vermindering van tenminste 50% in aantal MMD of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. Niettemin is dit waarschijnlijk wel hoe s.c. CGRP-mAbs in Nederland klinisch voor de behandeling van EM zullen worden ingezet en beoordeeld. Het Zorginstituut vindt het daarom van belang om in deze BIA uit te gaan van twee scenario's; 1. een scenario, dat uitgaat van de 'oude MCID' en is gebaseerd op de klinische studies (respons is 39%) en 2. een scenario dat uitgaat van de 'nieuwe MCID' op basis van wat er nu bekend is over het gebruik van s.c. CGRP-mAbs in de klinische praktijk in Nederland. Uit de eerste declaratiegegevens van de s.c. CGRP-mAbs bij CM blijkt namelijk dat de totale uitgaven daarvoor hoger zijn dan initieel ingeschat in de budgetimpactanalyse van het Zorginstituut. Dit lijkt met name te komen doordat slechts een klein deel van de patiënten (<10%) de behandeling staakt. Dit zal in een scenario worden doorgerekend. Er wordt daarbij uitgegaan van een stoppercentage van 10% in plaats van 61%.

Daarnaast wordt in deze BIA gerekend met een jaarlijks stoppercentage van 5% vanwege het feit dat migraine op latere leeftijd minder vaak voorkomt en patiënten dan dus zullen stoppen met de behandeling. Dit is in navolging van de BIA bij CM. Zie tabellen 2 en 3 voor het aantal patiënten in beide scenario's.

Tabel 2: Scenario 1: geschat aantal EM patiënten dat de komende drie jaar in aanmerking komt voor behandeling met een s.c. CGRP-mAb. Hier wordt uitgegaan van het gemiddelde percentage responders (39%) uit de studies en jaarlijks 5% stoppers.

| | Jaar 1 | Jaar 2 | Jaar 3 |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Nieuwe patiënten op basis van marktpenetratie (50%,70%,90%) | 2.284 | 913 | 913 |
| Voortgezette behandeling 2e jaar | | 846 | 338 |
| Voortgezette behandeling 3e jaar | | | 804* |
| | | | |
| Totaal aantal patiënten | 2.284 | 1.759 | 2.055 |
| Waarvan gestopt na 6 maanden behandeling | 1.393 | 557 | 557 |
| Waarvan patiënten die het hele jaar behandeld worden | 891 | 1.202 | 1.498 |

*Rekenvoorbeeld: in jaar 1 starten $50\% \times 4.567 = 2.284$ patiënten met een s.c. CGRP- mAbs. Na 6 maanden stopt $61\% \times 2.284 = 1.393$ patiënten. In het tweede jaar zetten $2.284 \times 39\% \times 95\% = 846$ patiënten de behandeling voort. Uiteindelijk zijn er van deze groep in het derde jaar nog $846 \times 95\% = 804$ patiënten onder behandeling.

Tabel 3: Scenario 2: geschat aantal EM patiënten dat de komende drie jaar in aanmerking komt voor een behandeling met een s.c. CGRP-mAb. Hier wordt uitgegaan van een hoger percentage responders (90%) en jaarlijks 5% stoppers.

| | Jaar 1 | Jaar 2 | Jaar 3 |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Nieuwe patiënten op basis van marktpenetratie (50%,70%,90%) | 2.284 | 913 | 913 |
| Voortgezette behandeling 2e jaar | | 1.953 | 781 |
| Voortgezette behandeling 3e jaar | | | 1.855 |
| | | | |
| Totaal aantal patiënten | 2.284 | 2.866 | 3.549 |
| Waarvan gestopt na 6 maanden behandeling | 228 | 91 | 91 |
| Waarvan patiënten die het hele jaar behandeld worden | 2.056 | 2.775 | 3.458 |

Off-labelgebruik wordt niet verwacht, maar er is wel een kans op chronificatie en episodificatie, dus EM patiënten die CM ontwikkelen en vice versa. Verder is er ook een risico op een hoger percentage responders in een real life setting. Het definiëren van een responder gebeurt immers op basis van door de patiënt zelf gerapporteerde uitkomsten. Uit de declaratiegegevens lijkt dit in de dagelijkse behandelpraktijk anders uit te pakken dan in de context van een klinische studie. Daarom is er een ook scenario doorgerekend op basis van de huidige declaratiegegevens waarin veel meer patiënten doorgaan met het gebruik van de CGRP-mAbs dan in eerste instantie voorzien op basis van de klinische studies.

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen. Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw, zoals ook blijkt uit de declaratiegegevens.

2.2 Substitutie

Omdat de vergoedingsaanvraag uitgaat van een laatste behandeloptie, zal van substitutie van een ander profylacticum geen sprake zijn. Het is wel mogelijk dat patiënten minder aanvalsmedicatie zullen gebruiken, omdat zij minder migraineaanvallen hebben. In navolging van de BIA bij CM wordt van deze middelen geen substitutie berekend. Enerzijds omdat de kosten van veel aanvalsmedicatie buiten het geneesmiddelenbudget vallen, omdat voor die middelen geen prescriptie nodig is (bijv. paracetamol), en anderzijds omdat de kosten van aanvalsmedicatie zeer laag zijn in vergelijking met de kosten van de s.c. CGRP-mAbs. Om de BIA niet overmatig complex te maken worden deze kosten daarom niet als substitutie meegenomen.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De behandelingschema's van de CGRP-remmers worden in tabel 4 weergegeven.^{1,8,9} In de onderstaande berekeningen wordt uitgegaan van maandelijkse toedieningen.

Tabel 4: De behandelingschema's van de CGRP-remmers.

| | Erenumab | Galcanezumab | Fremanezumab |
|---|---------------------------|--|---|
| Dosering | 70mg per 28 dagen | 120mg per maand, oplaaddosis van 240mg | Keuze uit: 225mg per maand of 675 mg per kwartaal |
| Doseringsfrequentie | 1 | 1 | 1 en 1 |
| Aantal behandelingen | 1 injectie per toediening | 1 injectie (2 injecties bij oplaaddosering) per toediening | 1 injectie of 3 injecties per toediening |
| Toedieningsvorm | Subcutaan | Subcutaan | Subcutaan |
| Aantal toedieningen per jaar | 13 | Jaar 1: 13 Jaar 2 en verder: 12 | Maand: 12, kwartaal: 4 |
| Inkoopkosten per eenheid | €450,00 | €450,00 | €500,71 |
| Totale kosten per patiënt voor jaar 1 | € 5.850,00 | € 5.850,00 | € 6.008,52 |
| Totale kosten per patiënt voor jaar 2 en verder | € 5.850,00 | € 5.400,00 | € 6.008,52 |

De jaarlijkse kosten variëren van €5.400 tot €6.009 per patiënt per jaar. Het Zorginstituut zal voor het eerste jaar uitgaan van de gemiddelde kosten van €5.902,84 per patiënt en voor jaar 2 en verder van de gemiddelde kosten van €5.752,84 per patiënt.

Naast de geneesmiddelenkosten zijn er ook kosten gerelateerd aan de toediening van s.c. CGRP-mAbs waar rekening mee gehouden dient te worden. S.c. CGRP-mAbs worden, onder begeleiding van een zorgprofessional, maandelijks toegediend middels een subcutane injectie. Patiënten mogen dit ook zelf toedienen met behulp van zelf-injectie instructies van een zorgprofessional. Het Zorginstituut neemt dergelijke bijkomende kosten niet mee in de berekeningen en beperkt zich tot het geneesmiddelenbudget.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal prevalentie patiënten blijft de komende jaren constant.
- Patiënten die in jaar 2 en 3 van deze budgetimpactanalyse de diagnose migraine krijgen, zullen pas buiten de scope van deze analyse potentieel starten met s.c. CGRP-mAbs en daarom worden deze (incidente) patiënten niet meegenomen in de schatting van de budgetimpact.
- Het aantal patiënten met 4 MMD of meer ligt op 38%.
- 77% van de patiënten start met profylaxe.
- 11% van de patiënten start met een zesdelijns-profylacticum
- De verhouding EM vs. CM ligt op 50%/50%.
- Voor EM worden dezelfde gepast gebruik afspraken aangenomen als bij CM: na 6 maanden wordt geëvalueerd of patiënten responderen op de s.c. CGRP-mAbs en alleen de responders zullen behandeling vervolgen.
- In het eerste scenario wordt uitgegaan van een responspercentage van 39%, gebaseerd op een pooling van de klinische studies van de 3 middelen (→ uitgangspunt: 'oude MCID')
- In het tweede scenario wordt uitgegaan van een responspercentage van 90%, gebaseerd op de meest recente declaratiegegevens (Q1 2023) van s.c. CGRP-mAbs (→ uitgangspunt: 'nieuwe MCID')
- Non-responders stoppen na 6 maanden (dit bedraagt 61% in scenario 1 en 10% in scenario 2).
- Jaarlijks stopt 5% van de responders met de behandeling vanwege de hogere leeftijd.
- Er wordt uitgegaan van een gelijk marktaandeel van de geneesmiddelen, dus 33,3% per geneesmiddel.
- Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 50%, 70% en 90% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

3 Budgetimpactanalyse

In tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer s.c. CGRP-mAbs aan het bestaande behandelingsarsenaal worden toegevoegd bij EM-patiënten. Deze tabel bevat een scenario op grond van het gemiddelde percentage responders van deze drie geneesmiddelen. In tabel 6 staat de budgetimpact wanneer wordt uitgegaan van een hoger percentage responders (gebaseerd op de Q1 2023 declaratiegegevens).

In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 5: Scenario 1: Raming van de totale kosten van de toevoeging van s.c. CGRP-mAbs aan het behandelarsenaal voor profylaxe van migraine bij volwassenen met EM (respons is 39%, percentage stoppers is 61% op basis van klinische studies)

| Jaar | Marktpenetratie | Behandeling 6 mnd (aantal patiënten) | Kosten per 6 mnd behandeling | Behandeling gehele 1e jaar | Gemiddelde jaarlijkse kosten jaar 1 | Behandeling gehele 2e jaar (aantal patiënten) | Behandeling gehele 3e jaar (aantal patiënten) | Gemiddelde jaarlijkse kosten jaar 2 en 3 | Totale kosten |
|------|-----------------|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---|---|--|---------------------|
| 1 | 50% | 1.393 | €2.951 | 891 | €5.903 | | | €5.753* | €9.370.759 |
| 2 | 70% | 557 | €2.951 | 356 | €5.903 | 846 | | €5.753 | € 8.612.255 |
| 3 | 90% | 557 | €2.951 | 356 | €5.903 | 338 | 804 | €5.753 | € 10.315.095 |

**De kosten per patiënt per jaar liggen vanaf jaar 2 lager dan in jaar 1 vanwege de initiële dubbele toediening (startdosering) bij galcanezumab*

Tabel 6: Scenario 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van s.c. CGRP-mAbs aan het behandelarsenaal voor profylaxe van migraine bij volwassenen met EM (respons is 90%, percentage stoppers is 10% op basis van declaratiedata Q1 2023)

| Jaar | Marktpenetratie | Behandeling 6 mnd (aantal patiënten) | Kosten per 6 mnd behandeling | Behandeling gehele 1e jaar | Gemiddelde jaarlijkse kosten jaar 1 | Behandeling gehele 2e jaar (aantal patiënten) | Behandeling gehele 3e jaar (aantal patiënten) | Gemiddelde jaarlijkse kosten jaar 2 en 3 | Totale kosten |
|------|-----------------|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---|---|--|---------------------|
| 1 | 50% | 228 | €2.951 | 2.056 | €5.903 | | | €5.753 | €12.809.163 |
| 2 | 70% | 91 | €2.951 | 822 | €5.903 | 1.953 | | €5.753 | € 16.355.125 |
| 3 | 90% | 91 | €2.951 | 822 | €5.903 | 781 | 1.855 | €5.753 | € 20.285.200 |

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van s.c. CGRP-mAbs erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) en galcanezumab (Emgality®) bij de profylaxe van episodische migraine bij volwassenen nadat zij op 5 eerdere behandelingen hebben gefaald | 12 juni 2023

4 Conclusie

Op grond van de aannames omtrent onder andere het aantal patiënten en de marktpenetratie zal vergoeding van de s.c. CGRP-mAbs erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) en galcanezumab (Emgality®) bij profylaxe van EM gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €10,3 miljoen (scenario 1) en €20,3 miljoen (scenario 2) in het derde jaar na uitbreiding van de voorwaarden. Het verschil tussen deze scenario's betreft het percentage responders; het gemiddelde of een hoger percentage.

In het derde jaar na uitbreiding van de nadere voorwaarden zouden er volgens de schatting van het Zorginstituut tussen de 2.055 en 3.549 EM-patiënten onder behandeling zijn met een CGRP-mAbs. De kosten per patiënt per jaar liggen tussen de €5.753 en €5.903.

Er bestaat veel onzekerheid over het aantal EM patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling met s.c. CGRP-mAbs. De berekening bevat vele stappen, waarbij veel aannames worden gemaakt. Deze stappen zijn grotendeels in lijn met de berekeningen in de BIA voor CM.

Tot slot kan opgemerkt worden dat op basis van de declaratiedata van het gebruik van de CGRP-mAbs bij CM het aantal patiënten dat doorbehandeld zal worden wellicht hoger zal liggen dan in klinische studies gemeten, omdat aangenomen kan worden dat de gepast gebruik afspraken zoals die nu gelden voor CM ook voor EM zullen gaan gelden. Dit wordt ook zo door de neurologen aangegeven. Er is dus een risico op een hoger percentage responders in een real life setting. Het definiëren van een responder gebeurt immers op basis van door de patiënt zelf gerapporteerde uitkomsten. Uit de declaratiedata valt duidelijk op te maken dat dit in de dagelijkse behandelpraktijk anders uitpakt dan in de context van een klinische studie. Het aantal stoppers in de klinische praktijk ligt immers vele malen lager (<10%) dan in eerste instantie voorzien in de klinische studies (61%). Deze situatie is in deze BIA inzichtelijk gemaakt door de presentatie van twee scenario's: een op basis van de klinische studies en een op basis van de situatie in de klinische praktijk in Nederland.

In deze BIA is geen rekening gehouden met een eventuele overstap van de ene CGRP-mAb naar de andere. Uit de declaratiedata lijkt namelijk naar voren te komen dat er wel degelijk patiënten zijn die na gebruik van het ene middel een andere gaan gebruiken. Neurologen stellen nu ook pas na 6 maanden de effectiviteit vast (o.b.v. de gepast gebruik afspraken) wat ook een verklaring zou kunnen zijn voor het lage stoppercentage dat in de declaratiedata gezien wordt.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van s.c. CGRP-mAbs erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajoovy®) en galcanezumab (Emgality®) bij de profylaxe van episodische migraine bij volwassenen nadat zij op 5 eerdere behandelingen hebben gefaald | 12 juni 2023

5 Referenties

1. EMA. SmPC fremanezumab 2019.
2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn. Geautoriseerd december 2017. Geraadpleegd in april 2022 via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_migraine_en_moh/profylactische_behandeling_migraine.html
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Hoofdpijn (M19). September 2021. Versie 5.0.
4. Nederlandse Hoofdpijn Vereniging. CGRP voorstel. 2020.
5. RIVM. Volksgezondheid en Zorg Migraine 2020. Geraadpleegd in april 2023 via <https://www.vzinfo.nl/migraine>
6. GfK. Patient record survey migraine (in opdracht van Novartis). 2018.
7. IQVIA. The number of eligible patients in the Netherlands for Aimovig®. 2018.
8. EMA. SmPC erenumab 2018.
9. EMA. SmPC galcanezumab 2018.
10. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. London, 24 January 2007. Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 Geraadpleegd op januari 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
11. CHMP. Assessment report Aimovig. 31 May 2018. EMA/CHMP/413393/2018 Geraadpleegd op april 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. ZIN. GVS-advies erenumab (Aimovig®) voor de behandeling van migraine. 2019. Geraadpleegd op april 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/06/27/gvs-advies-erenumab-aimovig-voor-de-behandeling-van-migraine>.
13. Verslag afstemming/scoping CGRP-remmers bij EM (MabsEM) met gezamenlijke fabrikanten (Novartis, Teva, Lilly), werkgroep van de NVN en ZIN. Online 20 januari 2022.
14. Verslag NVN-Scopingoverleg CGRP remmers en ditan bij migraine. 20 oktober 2022.
15. de Vries Lentsch S, Verhagen IE, van den Hoek TC, et al. Treatment with the monoclonal calcitonin gene-related peptide receptor antibody erenumab: A real- life study. Eur J Neurol 2021; 28: 4194-203.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport s.c. CGRP-mAbs
erenumab, fremanezumab, galcanezumab
(Aimovig, Ajoovy, Emgality®) bij de
behandeling van therapieresistente
episodische migraine

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 12 juni 2023
Status Definitief

Colofon

| | |
|-------------------|---|
| Zaaknummer | 2022009828 |
| Volgnummer | 2023001344 KWatson@zinl.nl |
| Auteur(s) | mw. S. Vijgen |
| Afdeling | Sector Zorg, Team Geneesmiddelen |
| Registratiehouder | TEVA GmbH, Novartis Ltd. Eli Lilly B.V. |

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—11

- 1.1 Geregistreerde indicatie en vergoedingsaanvraag—11
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—12
- 1.3 Epidemiologie—12
- 1.4 Onderzoeksvraag—12
- 1.5 Literatuurstudie—12

2 Methoden—15

- 2.1 PICO—15
- 2.2 Modelsettings—19
- 2.3 Inputgegevens—22
 - 2.3.1 Meta-analyse voor effectparameters- kans op respons en MMD na behandeling—22
 - 2.3.2 Transities tussen gezondheidstoestanden—27
 - 2.3.3 Utiliteiten—32
 - 2.3.4 Kosten—36
 - 2.3.5 Modelaannames—42
- 2.4 Validatie—43
 - 2.4.1 Validatie van het conceptuele model—43
 - 2.4.2 Validatie van de input data—44
 - 2.4.3 Technische validatie—44
 - 2.4.4 Output validatie—44
- 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—44
 - 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—44
 - 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—44
 - 2.5.3 Scenarioanalyses—44
 - 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—45

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—47

- 3.1 Ziekte last—47
- 3.2 Incrementele en totale effecten—49
- 3.3 Incrementele en totale kosten—49
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—50
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—50
 - 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses—50
 - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—51
 - 3.5.3 Scenarioanalyses—53
 - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—54

4 Discussie & Conclusies—55

5 Referenties—57

Bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling—59

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyses—65

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses—67

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft het Zorginstituut verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van de subcutane (s.c.) calcitonin gene-related peptide monoklonale antilichamen (CGRP-mAbs) erenumab, fremanezumab, galcanezumab (Aimog, Ajovy, Emgality®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor de indicatie episodische migraine (EM). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouders zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut de kosten en de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Daardoor wordt duidelijk hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) de samenleving extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is het maatschappelijk perspectief. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit wordt uitgedrukt in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses, die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd, stelt het Zorginstituut een FE rapport vast.

De s.c. CGRP-mAbs zijn geïndiceerd voor profylaxe van EM bij volwassenen met tenminste 4 migraine dagen per maand. Het Zorginstituut heeft na advisering door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor profylaxe van therapieresistente EM voor volwassenen met tenminste 4 migraine dagen per maand, als laatste behandeloptie na falen op behandeling met de in de huidige richtlijn genoemde 5 categorieën van migraineprofylactica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β -blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclisch antidepressivum (amitriptyline); ongeacht de volgorde.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouders hebben een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een beslismodel plus Markovmodel. De studieresultaten gemeten over een periode van 12 weken zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 25 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is 25 jaar. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse zijn erenumab, fremanezumab, galcanezumab (hierna: s.c. CGRP-mAbs) als groep vergeleken met best ondersteunende zorg (hierna: BSC).

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs). De registratiehouders rapporteren een gemiddelde gezondheid van 15,51 QALYs per patiënt door inzet van s.c. CGRP-mAbs. Bij BSC zijn dit 15,25 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 0,26 QALYs per patiënt ten opzichte van BSC. De winst in QALYs wordt met name gedreven door een betere kwaliteit van leven in de lagere categorieën maandelijkse migraine dagen (MMDs) door gebruik van de s.c. CGRP-mAbs.

Aangenomen wordt dat EM en bijbehorende behandelingen geen invloed hebben op het aantal levensjaren van patiënten. Daarom worden er ook geen resultaten over gewonnen levensjaren geschat of gerapporteerd.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €188.352 voor de s.c. CGRP-mAbs en €185.863 voor BSC. De incrementele kosten per patiënt bedragen €2.489. De meerkosten zijn beperkt vanwege de winst in productiviteit door de CGRP-mAbs, omdat deze patiënten minder MMDs ervaren en dus waarschijnlijk meer kunnen werken dan patiënten met meer MMDs.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouders rapporteren een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €9.718 per gewonnen QALY van de s.c. CGRP-mAbs ten opzichte van BSC. De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de kans op respons bij BSC. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn het percentage patiënten met migraine dat werkzaam is, de hoeveelheid ziekteverzuim, de reductie in MMDs bij s.c. CGRP-mAbs, uren informele zorg per MMD categorie, verminderde productiviteit terwijl aanwezig op het werk, uren per werkdag en responskans bij s.c. CGRP-mAbs. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouders laten zien dat de kans dat s.c. CGRP-mAbs kosteneffectief zijn ten opzichte van BSC bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY ongeveer 70% is. De ICER van de 1.000 simulaties door de registratiehouders was €9.973 per gewonnen QALY.

Er zijn de volgende scenarioanalyses, met invloed op de ICER, uitgevoerd:

- Een grotere MMD reductie voor responders in de BSC arm wordt aangenomen door uit te gaan van een gemiddeld lagere MMD bij responders na BSC behandeling van 6,711 naar 4,445 MMDs (verhoging ICER naar €21.250/QALY).
- De MMD van non-responders na CGRP-mAbs is lager dan de baseline MMDs van 9,170 naar 8,794 MMDs (verhoging ICER naar €15.634/QALY).
- Exclusie van STRIVE en EVOLVE studies (verlaging ICER naar €6.222/QALY)
- Uitgaan van 44,4 jaar als startleeftijd zoals gemeten in de klinische studies (verhoging ICER naar €10.308/QALY).
- Het niet meenemen van productiviteitskosten (verhoging ICER naar €58.505/QALY).
- Het niet meenemen van alle niet-medische kosten (→ gezondheidszorg-perspectief)(verhoging ICER naar €65.638/QALY).

- Gebruik van andere utiliteiten (verhoging ICER naar €17.575/QALY en €16.412/QALY).
- Andere aannames over lange termijneffecten van non-responders en/of stakers vanwege bijwerkingen (verlaging ICER naar €6.084/QALY of CGRP-mAbs domineren).
- Incluseren van positieve discontinuering (s.c. CGRP-mAbs domineren).

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft het Zorginstituut beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd. De overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

1. Het door de registratiehouders vaststellen van het aantal MMDs voor responders en non-responders in de s.c. CGRP-mAbs- en placebogroepen op basis van een formule leidt volgens het Zorginstituut tot foutieve verdelingen van patiënten over aantallen MMDs voor responders en non-responders; zie paragraaf 2.3.2. voor meer gedetailleerde uitleg. Een meer accurate benadering voor het schatten van deze modelparameters zou zijn om de individuele patiëntdata (IPD) van de 3 relevante studies (FOCUS, LIBERTY en CONQUER) te poolen voorafgaand aan het rapporteren en gebruiken van de empirische verdeling van MMDs; apart voor de s.c. CGRP mAbs- en de placebopatiënten, en gestratificeerd naar response classificatie. Dus in feite tabel 13 maar dan gebaseerd op proporties daadwerkelijke patiënten in de 4 subgroepen. Volgens de registratiehouders is poolen niet mogelijk en is gebruik van IPD van één (van de 3 bovengenoemde) studie(s) om deze empirische verdeling te definiëren onwenselijk en in strijd met de groepsbeoordeling (waarin uitgegaan wordt van gelijke effectiviteit tussen de drie middelen). Om de invloed van de gebruikte verdeling van het aantal MMDs voor responders en non-responders in beide groepen enigszins inzichtelijk te maken hebben de registratiehouders verschillende scenario's uitgevoerd: 1. grotere MMD reductie voor placebo-responders en 2. lagere MMD reductie voor CGRP-mAb non-responders. In beide scenario's neemt de ICER toe. Het Zorginstituut vindt dit nog steeds een onopgelost cruciaal kritiekpunt; zeker, omdat de scenarioanalyses duidelijk laten zien hoe aannames rond de MMD-verdelingen van invloed zijn op het resultaat; zie paragraaf 2.3.2. Individuele uitkomsten uit klinische studies zijn door de registratiehouders onterecht niet ingezet om de analyses te onderbouwen, terwijl die data zeker beschikbaar zijn; want hoe moet anders een >50% vermindering in MMD op patiëntniveau worden bepaald? Het is voor het Zorginstituut daardoor nu onmogelijk om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit omdat de methodologie onnauwkeurig en onbetrouwbaar is.
2. Er is een verschil in de klinische relevantiegrens tussen de studies (*tenminste 50% vermindering in aantal migrainedagen of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over 3 maanden*) en de recente uitspraak van de NVN betreffende de gepast gebruik afspraken (*een vermindering van tenminste 50% in aantal migrainedagen of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden*). Zoals aangegeven in het FT-rapport moet gesteld worden, dat in

de RCT's met s.c. CGRP-mAbs uitkomsten of gegevens ontbreken over een vermindering van tenminste 50% in aantal migrainedagen of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. De mogelijke impact van deze andere, voor Nederland nu relevante, klinische relevantiegrens op de kosteneffectiviteit is door de registratiehouders niet inzichtelijk gemaakt, omdat zij deze wijze van rapporteren onjuist vinden en er volgens hen uitgegaan moet worden van de klinische relevantiegrens uit de studies; hoewel zij erkennen dat die niet overeenkomt met de nu in Nederland geldende gepast gebruik afspraken. Het Zorginstituut blijft echter van mening dat, omdat de gepast gebruik afspraken de werkelijke klinische praktijk in Nederland het best weerspiegelen, zij op zijn minst de invloed hiervan inzichtelijk hadden kunnen en moeten maken. Het Zorginstituut heeft reeds tijdens het vooroverleg voorafgaand aan deze beoordeling nadrukkelijk en expliciet gevraagd 'om de impact, die deze andere (meer op de klinische praktijk gerichte) MCID (*klinische relevantiegrens*) zal hebben op de kosteneffectiviteit', voor de WAR inzichtelijk te maken.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens het Zorginstituut niet transparant op het volgende aspect:

3. Er zijn onduidelijkheden over de schatting en onderbouwing van de productiviteitskosten wat betreft: 1. Inzicht in de fit van het regressiemodel en alternatieve modellen voor presenteïsme, 2. Onderbouwing en/of validering door klinische experts van de aanname dat de mate van presenteïsme tussen EM- en CM-patiënten gelijk is, 3. Inzicht in de verhouding van EM- versus CM-patiënten in de MIDAS analyse, 4. Inzicht in de verschillen tussen de dagen absentieïsme zoals geschat in het FE-rapport van het Zorginstituut bij CM (d.d. 26 april 2021) en in deze FE-analyse bij EM (*→ dagen absentieïsme bij CM zijn per MMD categorie lager ingeschat dan bij EM in dezelfde MMD categorie in dit FE-rapport*). Verder is het bij de schatting van absentieïsme opvallend dat de aangeleverde AIC en BIC scores bij het gamma, log link model nogal verrassend uiteenlopen wat volgens het Zorginstituut niet kan kloppen. Omdat de productiviteitskosten een zeer cruciale inputparameter vormen voor de kosteneffectiviteits-schatting van een behandeling voor een aandoening als migraine, is het essentieel dat er voldoende vertrouwen is in de schatting van deze productiviteitskosten. Op bovenstaande gronden heeft het Zorginstituut onvoldoende vertrouwen in de overgelegde schattingen daarvan.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten daarvan niet gebruikt kunnen worden bij besluitvorming. Op met name de bovenstaande drie cruciale punten hebben de registratiehouders niet de voor zorgvuldige beoordeling van de kosteneffectiviteit essentiële én beschikbare gegevens aangeleverd; ook niet na expliciete (en soms herhaalde) schriftelijke verzoeken van het Zorginstituut. Dit vormt de hoofdreden voor het gebrek aan transparantie in, en onvoldoende kwaliteit en representativiteit van de farmaco-economische analyse. Hierdoor is het voor het Zorginstituut niet mogelijk om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van s.c. CGRP-mAbs voor de behandeling van patiënten met therapieresistente EM.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 12 juni 2023.

Afkortingen

| | |
|----------|---|
| AIC | Akaike informatiecriterium |
| AIP | Apotheekinkoopprijs |
| BIA | Budgetimpact analyse |
| BIC | Bayesiaanse informatiecriterium |
| BSC | Best ondersteunende zorg (best supportive care) |
| CEAC | Cost-effectiveness acceptability curve |
| CE plane | Cost-effectiveness plane |
| CGRP | calcitonin gene-related peptide |
| CM | chronische migraine |
| DSA | Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse |
| EM | episodische migraine |
| EVPI | Expected value of perfect information |
| EQ-5D | EuroQol 5 Dimension |
| FE | Farmaco-economisch |
| FT | Farmaco-therapeutisch |
| HIT-6 | Headache Impact Test |
| ICER | Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio |
| IPD | Individuele patientdata |
| mAbs | monoklonale antilichamen |
| MCID | Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference) |
| MIDAS | Migraine Disability Assessment Questionnaire |
| MMD | (aantal) maandelijkse migrainedagen (monthly migraine days) |
| MSQ | Migraine-specific Quality of Life Questionnaire |
| NVN | Nederlandse Vereniging voor Neurologie |
| PAID | Practical Application to Include future Disease costs |

| | |
|------|---|
| PSA | Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse |
| QALY | Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar |
| QoL | Quality of Life/kwaliteit van leven |
| s.c. | subcutaan |
| VOI | Value of information |
| WAR | Wetenschappelijke Adviesraad |
| WTP | Willingness to pay |
| ZIN | Zorginstituut Nederland |

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voert het Zorginstituut inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische (FE) analyse verplicht

In dit FE rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van subcutane (s.c.) calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoklonale antilichamen (mAbs) erenumab, fremanezumab, galcanezumab (Aimog, Ajovy, Emgality®) als behandeling van therapieresistente episodische migraine (EM). Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouders zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor de s.c. CGRP-mAbs zijn geregistreerd en waarvoor het Zorginstituut na advisering door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analysetechniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyses

1.1 **Geregistreeerde indicatie en vergoedingsaanvraag**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor de s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab.

De geregistreeerde indicatie luidt als volgt:

erenumab, fremanezumab, galcanezumab zijn geïndiceerd als profylaxe van migraine bij volwassenen die tenminste 4 migrainedagen per maand hebben.

Claim van de gezamenlijke registratiehouders:

De s.c. CGRP-mAbs hebben een therapeutische meerwaarde t.o.v. placebo voor de profylaxe van episodische migraine (EM) bij volwassenen met tenminste 4 migrainedagen per maand, als laatste behandeloptie na falen op behandeling met de in de huidige richtlijn genoemde 5 categorieën van migraineprofylactica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β -blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclisch antidepressivum (amitriptyline) (ongeacht de volgorde).

De claim van de registratiehouders betreft dus een beperktere groep patiënten dan de geregistreeerde indicatie.

De voorliggende vergoedingsaanvraag is een nieuwe groepsaanvraag van de 3 registratiehouders om de vergoedingsvoorwaarden van de 3 s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab en galcanezumab uit te breiden voor de subgroep therapieresistente EM. Deze aanvraag voor EM sluit aan bij de plaatsbepaling van een nieuwe werkgroep CGRP-mAbs van de NVN/NHV.^[1]

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Migraine is een vaak familiair voorkomende, neurovasculaire aandoening met heftige aanvalsgwijze, eenzijdige hoofdpijn. De hoofdpijnaanvallen kunnen 4 - 72 uur aanhouden en belemmeren de dagelijkse activiteiten.

Binnen migraine wordt onderscheid gemaakt tussen EM en CM. Bij EM is er sprake van minder dan 15 dagen hoofdpijn per maand, gemeten over een periode van drie maanden. CM is gedefinieerd als minimaal 15 dagen per maand hoofdpijn gedurende > 3 maanden waarvan minstens 8 dagen migraine. EM kan overgaan in CM.^[2] Zie voor meer informatie over de aandoening paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch (FT) rapport.

1.3 Epidemiologie

De 1-jaarsprevalentie van migraine in Europa is ongeveer 15% bij volwassenen; bij kinderen is deze ongeveer 5%.^[2,3] In Nederland hebben ongeveer 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. De life-time prevalentie is 33% bij vrouwen en 13,3% bij mannen, de 1-jaars prevalentie is 25% bij vrouwen en 7,5% bij mannen.^[4,5] Bij de meeste patiënten is er sprake van EM. Elk jaar transformeert 2,5% van de patiënten naar CM. Dit proces wordt ook wel 'migraine chronificatie' genoemd. In Nederland gaat het om circa 50.000 patiënten per jaar.^[4] Per 2 jaar gaat bij 26% van de patiënten CM over in EM.

In 2021 waren er 283.800 patiënten met migraine bekend bij de huisarts: 60.300 mannen en 223.500 vrouwen. Dit komt overeen met 6,9 per 1.000 mannen en 25,3 per 1.000 vrouwen.^[6] De prevalentie is al jaren vrij stabiel. Zo waren er 279.900 prevalentie patiënten in 2019. Dit laatste aantal is gebruikt in de rapporten over de s.c. CGRP-mAbs bij CM.

De incidentie en prevalentie van migraineprofylaxe is onduidelijk. Hierover zijn geen gegevens of betrouwbare schattingen bekend, alleen schattingen zonder gepubliceerde bronnen.^[7] De eerdere werkgroep van de NVN/NHV gaf in 2020 aan dat men aan dat in Nederland in 2020 ongeveer 16.000 patiënten met migraine in Hoofdpijncentra en door algemene neurologen werden behandeld; en dat hiervan maximaal 11.000 patiënten met 6 of meer migrainedagen per maand (MMDs) (of 4 aanvallen) in aanmerking zouden komen voor behandeling met een s.c. CGRP-mAbs nadat zij hebben gefaald op drie of vier profylactica. Deze werkgroep maakte daarbij geen onderverdeling in CM en EM.^[7]

Volgens de door het Zorginstituut opgestelde budgetimpactanalyse (BIA) behorende bij deze FE-beoordeling zullen er in het derde jaar na uitbreiding van de nadere voorwaarden tussen de 2.060 en 3.549 patiënten met EM onder behandeling zijn met een s.c. CGRP-mAbs. Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de BIA.

1.4 Onderzoeksvraag

De FE-analyse moet antwoord geven op de vraag of toepassing van de s.c. CGRP-mAbs in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is. Dat wil zeggen, dat de investering in s.c. CGRP-mAbs in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die ze bewerkstelligen. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van s.c. CGRP-mAbs als groep ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald voor patiënten met therapieresistente EM.

1.5 Literatuurstudie

De registratiehouders hebben een literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteitsstudies van deze middelen uitgevoerd in de database van

Pubmed op 8 december 2022.

Hieruit kwamen drie studies naar voren die erenumab op kosteneffectiviteit hebben beoordeeld.^[8-10] Er werden door de registratiehouders geen kosteneffectiviteitsstudies gevonden over fremanezumab en galcanezumab.

Mahon et al. (2021)^[8] onderzochten de kosteneffectiviteit van erenumab versus placebo in Zweden. Hetzelfde model werd gebruikt als in deze Nederlandse indiening. Lipton et al. (2018)^[9] onderzochten de kosteneffectiviteit van erenumab in de Verenigde Staten. Ze gebruikten een soortgelijk Markov model als in de Nederlandse indiening, maar het grote verschil is dat de patiënten meteen in het model instromen en niet eerst een beslisboom doorlopen om te beslissen of de patiënt respondeert of niet. Sussman et al. (2018)^[10] onderzochten de kosteneffectiviteit van erenumab 140 mg versus geen behandeling of onabotulinumtoxine A. De model structuur was anders dan de Nederlandse indiening want het betrof een patiënt simulatiemodel.

Voor deze FE-beoordeling hebben de registratiehouders onder andere gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, de klinische onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van een voor dit dossier uitgevoerde meta-analyse van iMTA.

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studies die zijn uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag. Er zijn in de FT beoordeling door het Zorginstituut geen studies gevonden specifiek gericht op de gevraagde populatie met EM die had gefaald op 5 eerdere behandelingen. Daarom is in het FT rapport volstaan met studies van patiënten met EM die hadden gefaald op meerdere profylactische behandelingen en die patiënten met therapieresistente EM het best benaderen. In de beoordeling van de FT waarde is hoofdzakelijk gebruik gemaakt van de volgende drie klinische studies over s.c. CGRP-mAbs bij patiënten met therapieresistente EM die de PICO het best benaderen: LIBERTY (RCT met erenumab)^[11], FOCUS (RCT met fremanezumab)^[12] en CONQUER (RCT met galcanezumab)^[13]. Van 2 van de RCT's die waren geëxcludeerd (STRIVE en EVOLVE)^[14,15] voor de hoofdanalyse (forest plots) zijn de uitkomsten van de subgroepen met ≥ 2 gefaalde profylactica wel nog aanvullend gebruikt in het FT rapport.

Omdat het hier om een groepsbeoordeling gaat om de kosteneffectiviteit van alle drie de middelen samen ten opzichte van best ondersteunende zorg (BSC) te beoordelen, hebben de registratiehouders gebruik gemaakt van een zelf uitgevoerde meta-analyse waarin de 3 RCTs (LIBERTY, FOCUS en CONQUER) en de subgroepen van de STRIVE en EVOLVE zijn meegenomen. Meer informatie over deze meta-analyse is te vinden in paragraaf 2.3.1.

In tabel 2 van bijlage 1 staan de gunstige effecten van de s.c. CGRP-mAbs zoals gemeten in de 5 afzonderlijke klinische studies.

2 Methoden

2.1 PICO

Tabel 1 PICO

| | |
|--------------------------|---|
| Patiëntenpopulatie | Volwassen patiënten in de 2 ^e lijn met episodische migraine met tenminste 4 MMD (gedurende 3 maanden) die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineproylactica (ongeacht volgorde), nl bètablokkers (metoprolol of propranolol), een angiotensinereceptorblokker (candesartan), een tricyclisch antidepressivum (amitriptyline), anti-epileptica (valproaat of topiramaat) en een calciumkanaalblokker (flunarizine). |
| Interventie | s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab (groepsbeoordeling) |
| Controle-interventie | best ondersteunende zorg* |
| Cruciale uitkomsten** | <ul style="list-style-type: none"> <i>Vermindering van de duur en de ernst (intensiteit) en het aantal MMD</i> <i>Vermindering van het aantal MMD (50% response rate)</i> <i>Vermindering van het aantal dagen met acute aanvalsmedicatie/maand</i> <i>Staken vanwege ongunstige effecten (alle typen)</i> <i>Ernstige ongunstige effecten die aan de behandeling toegeschreven konden worden (alle typen)</i> <p>Belangrijk</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Kwaliteit van leven (zoals o.a. gemeten met EQ-5D en MSQ)***</i> |
| Relevante follow-up duur | <ul style="list-style-type: none"> - Meerdere jaren om de veiligheid van langdurige behandeling met de s.c. CGRP-mAbs aan te tonen. - Om een effect op het aantal migraineaanvallen en het aantal MMD aan te kunnen tonen is een behandelduur van tenminste 3 maanden nodig. |
| Studiedesign | Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren: Het is niet reëel om te verwachten dat er internationale RCT's zijn uitgevoerd gericht op een populatie met EM die heeft gefaald op 5 categorieën van migraineproylactica. De achtergrond is dat een van de eerste keusmiddelen in Nederland (candesartan) internationaal weinig tot niet wordt gebruikt. Het is het best passend om bij ontbreken van een dergelijke RCT de beoordeling te richten op beschikbare RCT's uitgevoerd in een populatie die op tenminste 2-4 eerdere behandelingen heeft gefaald. En om vervolgens door subgroep analyses te toetsen in hoeverre er voldoende vertrouwen is om de uitkomst hiervan te extrapoleren. |

* bij therapieresistente EM is het gerechtvaardigd om te vergelijken met placebo oftewel best ondersteunende zorg.

** de uitkomsten die cursief staan weergegeven, zijn uitkomstmaten die zijn beoordeeld in het FT rapport. In het model en dus de FE-beoordeling is alleen gekeken naar de uitkomstmaten die niet cursief staan weergegeven.

*** In de scoping (okt 2022) beschouwt de NVN kwaliteit van leven (QoL) als een belangrijke uitkomstmaat, die moet worden meegenomen in de rapportage. De achtergrond is dat de MMD de duur en de ernst van een migraineaanval onvoldoende weergeeft, terwijl deze wel relevant

zijn. Vooralsnog acht men het te vroeg om bij een FT geneesmiddelbeoordeling QoL kwantitatief mee te nemen als cruciale uitkomstmaat; dat is meer voor de toekomst.

Argumenten:

- QoL is een moeilijke maat, moeilijk te operationaliseren, en moeilijk te vertalen naar de praktijk;
- Er zijn diverse QoL-maten, die verschillen in wat ze meten; de een meet bijv. de intensiteit wel en de ander niet. Er is geen eenduidigheid welke maat de voorkeur heeft;
- Niet één van de QoL-maten is goed gevalideerd op correlatie met MMD.

Patiënten

De indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd is smaller dan de geregistreerde indicatie. In deze vergoedingsaanvraag gaat het om volwassen patiënten met therapieresistente EM met tenminste 4 MMD die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineprofy lactica (ongeacht volgorde), namelijk bètablokkers (metoprolol of propranolol), een angiotensinereceptorblokker (candesartan), een tricyclisch antidepressivum (amitriptyline), anti-epileptica (valproaat of topiramaat) en een calciumkanaalblokker (flunarizine). In de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouders wordt uitgegaan van de studiepopulatie uit de 5 klinische studies.^[11-15] Dit zijn patiënten die hebben gefaald op 2-4 categorieën van migraineprofy lactica.

In tabel 2 staan de patiëntkenmerken uit elke geïncludeerde studie (zie ook bijlage 1 tabel 1). Daarnaast is in de laatste kolom te zien welke patiëntkenmerken de registratiehouders hebben gebruikt in het FE-model. Zij baseren zich daarbij op input van door hen geconsulteerde Nederlandse klinische experts. In de tabel is te zien dat de in het model aangenomen leeftijd van de patiënten veel lager is dan die in de studies. Er is ook een scenarioanalyse uitgevoerd op basis van de hogere startleeftijd (44,4 jaar, het gemiddelde van de 5 studies). Het Zorginstituut kan zich vinden in de startleeftijd van 38,3 jaar, mede omdat de Nederlandse klinische experts dit bevestigen en omdat migraine zich vaak al voor of in de puberteit manifesteert en mensen dus bij de leeftijd van 38 al zo'n 20-25 ziektejaren achter de rug kunnen hebben. Wel moet de invloed van de gemodelleerde startleeftijd (hoe lager hoe meer productiviteitswinsten in het model worden meegenomen) in gedachten worden gehouden bij de interpretatie van de resultaten.

Tabel 2 Patiëntkenmerken bij behandeling met s.c. CGRP-mAbs en BSC

| | LIBERTY | STRIVE (subgroup) | FOCUS (EM&CM mixed) | CONQUER (subgroup) | EVOLVE 1&2 (subgroup) | Weighted average trials | NL population KOLs |
|---|-----------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| N | 246 | 161 | 838 | 269 | 188 | | |
| Age | 44.4 | 44.2 | 46.2 | 46.1 | 43.6 | 44.4 | 38.3 |
| Age at onset of migraine | not reported | 23.2 | 22.0 | 22.3 | 23.2 | 23.6 | NA |
| % Female | 81% | 89% | 84% | 85% | 88% | 86.7% | 74% |

Interventie

CGRP is een neuropeptide dat de nociceptieve signalering moduleert en is een vasodilator die in verband is gebracht met de pathofysiologie van migraine. Tijdens een migraineaanval is de CGRP-spiegel verhoogd. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. Er wordt aangenomen dat s.c. CGRP-mAbs door modulatie van het trigeminale systeem migraine kan voorkomen.

- Erenumab is een humaan IgG2-monoklonaal antilichaam gericht tegen de CGRP-receptor. Het doseringsadvies is 70 mg s.c. 1x/4 weken. Sommige

- patiënten kunnen baat hebben bij een dosis van 140 mg elke 4 weken.
Oplossing voor subcutane injectie 70 mg en 140 mg in voorgevulde pen; 1 ml.
- Fremanezumab en galcanezumab (beide ook s.c. toegediend) verschillen van erenumab doordat deze antilichamen niet binden aan de CGRP-receptor maar specifiek aan het CGRP peptide waardoor dit niet meer aan de CGRP-receptor kan binden. Fremanezumab is een gehumaniseerd IgG2 Δ a/kappa-antilichaam. Galcanezumab is een gehumaniseerd IgG4-monoklonaal antilichaam. Doseringsadvies van fremanezumab is een maandelijkse dosering van 225 mg s.c. 1x/maand. Driemaandelijke dosering: 675 mg s.c. 1x/drie maanden. Oplossing voor subcutane injectie met 225 mg fremanezumab in voorgevulde pen of spuit; 1,5 ml. Doseringsadvies van galcanezumab is een startdosering van eenmalig 240 mg s.c. als oplaaddosis. Onderhoudsdosering 120 mg s.c. 1x/maand. Oplossing voor subcutane injectie met 120 mg galcanezumab in voorgevulde pen; 1 ml.

Naast s.c. CGRP-mAbs krijgen patiënten ook BSC bestaande uit ziekenhuisopnames, spoedeisende hulp, huisartsconsulten, praktijkondersteuner bezoeken, fysiotherapie, consulten neuroloog, medicatie voor acute migraine zoals triptanen, en andere medicatie.

Vergelijkende/ standaardbehandeling

Omdat de populatie die voor s.c. CGRP-mAbs in aanmerking komt een benadering is van in de Nederlandse praktijk 'uitbehandelde' patiënten¹ kunnen de CGRP-mAbs in deze beoordeling worden vergeleken met placebo, oftewel BSC (zie vorige alinea).

Uitkomstmaten

De klinische uitkomstmaat zoals gebruikt in het model is de reductie van MMD ten opzichte van baseline. Respons wordt in een beslisboom gedefinieerd als het bereiken van een 50% afname in MMD ten opzichte van baseline op het einde van de dubbelblinde behandelperiode in de klinische trials. De response rate kan volgens de registratiehouders gemeten worden met een hoofdpijn dagboek met een follow-up van tenminste 2 maanden.

Nadat de respons is bepaald in de beslisboom, komen de patiënten in het Markovmodel terecht. Daarin is de gemiddelde afname in MMD ten opzichte van baseline de klinische uitkomstmaat waaraan utiliteiten en kosten worden gehangen.

In de meeste studies met s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente EM was de gemiddelde vermindering in het aantal MMD t.o.v. baseline de primaire uitkomstmaat (FOCUS, CONQUER)^[12,13]; in LIBERTY was het de response rate^[11]. De definitie voor migrainedagen was in de verschillende studies niet overal gelijk. Zie bijlage 5a van het FT-rapport over de definities.

Klinische relevantiegrens: In de EMA-richtlijnen voor het uitvoeren van klinisch onderzoek bij migraine^[3] is geen klinische relevantiegrens vermeld. Traditioneel was in studies bij migraine^[2], in de behandelrichtlijn van de NVN^[4] en in een eerdere beoordeling van erenumab^[16] de klinische relevantiegrens voor het aantal MMD bij EM vastgesteld op een vermindering van tenminste 50% in aantal MMD of hoofdpijndagen. In een recentere scoping gaf de NVN aan dat tegenwoordig een vermindering van tenminste 50% in aantal MMD of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden als klinisch relevant voor deze patiënten wordt beschouwd.^[1,17] Voor patiënten met CM kan een 30% vermindering t.o.v. baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden al klinisch relevant zijn. In de voor vergoeding met de zorgverzekeraars afgesproken stopcriteria voor CM en in

¹ Het FT-rapport concludeert dat voor deze patiënten een s.c. CGRP-mAb de laatste, vergoede behandeloptie is. Hierbij vormen echter niet zozeer farmacologische als wel prijsverwegingen het uitgangspunt.

een *real life* studie^[18] is deze uitkomstmaat geoperationaliseerd. In de gecontroleerde klinische studies, die deel uitmaken van dit rapport, is respons nog traditioneel gedefinieerd als tenminste 50% vermindering in aantal MMD of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over 3 maanden. In deze RCT's ontbreken uitkomsten of gegevens over een vermindering van tenminste 50% in aantal MMD of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden.

Discussie PICO

Zoals ook beschreven in het FT-rapport is er twijfel of de subgroep in STRIVE met ≥ 2 gefaalde profylactica wel in de buurt komt van de beoogde P in de PICO, omdat in STRIVE patiënten met onvoldoende effect op meer dan 2 categorieën migraineprofylactica expliciet geëxcludeerd zijn. Het is daarom onzeker of de populatie in deze studie wel therapieresistente patiënten bevat en de patiënten die faalden op 5 groepen middelen in deze opzet niet juist waren uitgesloten. Mede omdat de beoogde subgroep slechts 15 - 18 % van de totale populatie in STRIVE omvat, is deze subgroepanalyse in de FT-beoordeling alleen aanvullend meegenomen. De beoogde subgroep in EVOLVE met ≥ 2 gefaalde profylactica komt beter in de buurt van de P in de PICO dan de overeenkomende subgroep in STRIVE. In EVOLVE waren patiënten met onvoldoende effect op meer dan 2 specifieke categorieën migraineprofylactica expliciet geëxcludeerd. De beoogde subgroep omvat echter slechts 10-11% van de totale populatie in EVOLVE. In de FT beoordeling wordt deze studie daarom alleen aanvullend gebruikt. Het Zorginstituut heeft de registratiehouders verzocht om middels extra scenarioanalyses te laten zien wat de invloed is op de kosteneffectiviteit als de STRIVE en EVOLVE studies buiten beschouwing worden gelaten. De registratiehouders hebben hier gehoor aan gegeven. Uit het scenario zonder de STRIVE en EVOLVE studie resulteert een nog gunstigere ICER dan als ze wel worden meegenomen. Dit punt is zo voldoende inzichtelijk gemaakt, echter blijft de voorkeur van het Zorginstituut om in de base case analyse deze twee studies (STRIVE en EVOLVE) buiten beschouwing te laten. De aangenomen gemiddelde leeftijd en het percentage vrouwen in het FE-model is lager dan die in de klinische studies. De registratiehouders onderbouwen dit op basis van hun interviews met zes Nederlandse klinische experts in 2018 en vier klinische experts in maart 2022. De antwoorden uit deze interviews zijn toegevoegd aan het technische rapport. Het Zorginstituut kan zich vinden in de lagere leeftijd zoals gebruikt in het FE-model.

In het FT-rapport wordt al aangegeven dat in de studies met s.c. CGRP-mAbs bij therapieresistente EM de definitie voor migrainedagen niet overal gelijk was; zie bijlage 5a over definities in het FT-rapport. Het Zorginstituut heeft de registratiehouders verzocht om aan te geven hoe in de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) hiermee is omgegaan, en of/hoe dit van invloed kan zijn op de resultaten. Zij hebben hierover echter geen informatie en onderbouwing aangeleverd. Dit blijft dus een punt van onzekerheid in de FE uitkomsten van deze groepsbeoordeling. Verder gaat het FT-rapport ook in op het verschil in de klinische relevantiegrens tussen de studies (*tenminste 50% vermindering in aantal MMD of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over 3 maanden*) en de recente uitspraak van de NVN betreffende de gepast gebruik afspraken (*een vermindering van tenminste 50% in aantal MMD of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden*). Zoals hierboven aangegeven moet gesteld worden dat in de RCT's met s.c. CGRP-mAbs uitkomsten of gegevens ontbreken over een vermindering van tenminste 50% in aantal MMD of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. Het Zorginstituut heeft de registratiehouders diverse malen verzocht om de impact van deze andere klinische relevantiegrens op de KEA inzichtelijk te maken en dit voor te leggen aan Nederlandse klinische experts. De registratiehouders hebben niet aan dit verzoek

voldaan, omdat ze bezwaar maken tegen het gebruik van deze aangepaste klinische relevantiegrens in deze beoordeling. Ze zijn van mening dat uitgegaan moet worden van de klinische relevantiegrens zoals aangehouden in de klinische studies.² Het Zorginstituut blijft van mening dat de aangepaste klinische relevantiegrens de beste weergave is van de klinische praktijk in Nederland, en dus als zodanig het uitgangspunt moet zijn bij deze beoordeling. Uit sinds mei 2023 bij het Zorginstituut beschikbare declaratiedata blijkt ook dat de s.c. CGRP-mAbs door meer patiënten veel langer gebruikt worden dan in eerste instantie bij de beoordeling voor gebruik bij CM was aangenomen. Na 12 maanden gebruikte 90% van de patiënten hun middel nog steeds. Dat is veel hoger dan de voorspelde 33,3%. Dit kan onder andere te maken hebben met de nieuwe (veel minder strenge) klinische relevantiegrens.

Verder geven de registratiehouders in hun dossier aan dat meerdere falende profylaxebehandelingen een indicator lijken te zijn voor de ernst van de aandoening en lastiger te behandelen migraine. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit betekent dat dan ook het effect minder wordt bij meerdere gefaalde therapieën, omdat de patiënten dan ernstiger ziek zijn. De registratiehouders werden verzocht dit inzichtelijk maken, maar hebben dat niet gedaan.

Conclusie PICOT:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de patiëntenpopulatie die nu in het FE-model gemodelleerd wordt. Echter niet alle populaties in de geïncorporeerde studies zijn representatief voor de patiënten die deze behandeling zullen krijgen in Nederland, maar de invloed van exclusie van de minder representatieve studies lijkt niet groot.

2.2 Modelsettings

In tabel 3 staan de belangrijkste modelsettings. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Het model bestaat uit een beslisboom en een Markovmodel. De beslisboom is een weergave van de dubbelblinde trial periode, waarin behandelrespons wordt bepaald op basis van de verandering in MMD. In de base-case analyse, wordt de respons gedefinieerd als tenminste 50% reductie in MMD ten opzichte van baseline. Het Markovmodel simuleert vervolgens de post-assessment periode. Aan het einde van de beslisboom, gaan de non-responders en de patiënten die stoppen met behandelen vanwege bijwerkingen naar de negatieve discontinuatie toestand en daar blijven ze tot ze overlijden. Responders gaan naar de 'on treatment' toestand, waarin ze onder behandeling blijven (gedurende de hele tijdshorizon van het model) behalve in twee situaties: 1) patiënten gaan naar de 'negatieve discontinuatie' toestand vanwege lange termijn redenen om de behandeling te staken (bijvoorbeeld non-compliance, lange termijn bijwerkingen, en zwangerschap) of 2) patiënten overlijden.

In een scenario-analyse wordt ook beschreven wat de invloed is als in het Markovmodel nog een toestand 'positieve discontinuatie' wordt toegevoegd. Daarbij wordt ervan uitgegaan dat de patiënten 'on treatment' op een gegeven moment de behandeling zullen stoppen omdat hun migraine onder controle is. Deze patiënten gaan dan naar een 'her-evaluatie periode' toestand, waarin de behandeling wordt gestopt. Een deel van deze patiënten zal vervolgens nog steeds niet behandeld worden en naar de 'positieve discontinuatie' toestand gaan. Het andere deel van de patiënten zal een relapse krijgen en daarom weer naar de 'on treatment' toestand

² Het Zorginstituut heeft al in het definitieve verslag van het vooroverleg d.d. oktober 2022 aangegeven dat GF dit wél moesten duiden in hun dossier, én dat ZIN daar consequenties aan zou verbinden. Dit is toen als volgt aangegeven in het verslag: "Als GF daarbij willen blijven uitgaan van 'de theorie', is dat voor ZIN acceptabel als daarnaast ook aanvullende scenario-analyses worden overgelegd die inzichtelijk maken hoe 'de praktijk' de uitkomsten daarvan beïnvloedt. Dit is essentieel voor de altijd praktijkgerichte WAR-discussie en -besluitvorming."

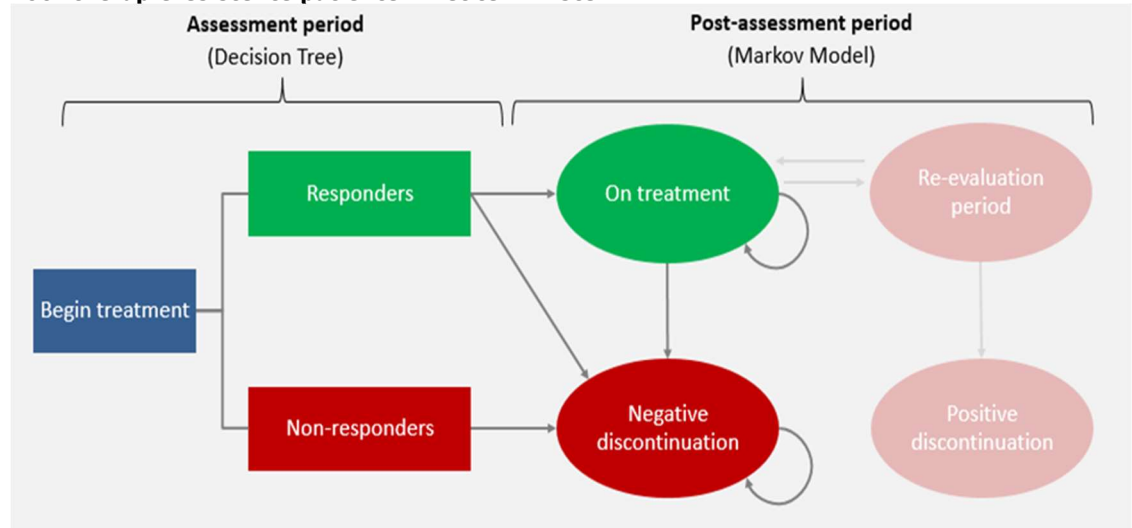
teruggaan. Gebaseerd op input van klinische experts gaan de registratiehouders ervan uit dat de 'positieve discontinuatie' toestand niet wordt meegenomen in de base-case analyse. Dus in de base-case analyse wordt ervan uitgegaan dat alle patiënten die responderen op behandeling dit ook voor de rest van de tijdshorizon doen, maar dus ook onder behandeling blijven.

In het model wordt aangenomen dat de QALYs en het zorggebruik geschat kunnen worden op basis van het aantal MMD van patiënten. Het model schat de verwachte verdeling van patiënten over aantal MMD per toestand. Kortom, na 12 weken behandeling wordt het cohort verdeeld in responders en non-responders. Daarna worden de responders en de non-responders verdeeld over 28 "MMD states" gebaseerd op de effectiviteitsdata van de s.c. CGRP-mAbs zoals waargenomen in de klinische trials.

Tabel 3: Modelsettings

| | |
|---|---|
| Type model | Beslisboom plus Markovmodel |
| Gezondheidstoestanden | Beslisboom: responder en non-responder Markovmodel: onder behandeling en geen behandeling door negatieve discontinuatie (en optioneel: positieve discontinuatie) |
| Cyclusduur | 12 weken |
| Cohortgrootte | 1.000 patiënten |
| Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden | Verdeling van patiënten over aantal MMD is gebaseerd op de effectiviteitsdata van de klinische trials |
| Tijdshorizon | 25 jaar (base-case), levenslang en 10 jaar (scenario's) |
| Perspectief | Maatschappelijk (maar zonder toekomstige ongerelateerde medische kosten omdat noch migraine noch de behandeling invloed heeft op mortaliteit) |
| Discontering | 1,5% effecten en 4% kosten |
| Analysetechniek | Kostenutiliteitsanalyse (KUA) |

Figuur 1 : Modelstructuur van het model voor s.c. CGRP-mAbs als profylaxe van EM voor therapieresistente patiënten met tenminste 4 MMD



Discussie modelsettings

De registratiehouders gaan uit van een tijdshorizon van 25 jaar en niet levenslang. Ze beargumenteren dit op basis van CBS data die laten zien dat de prevalentie van migraine na de leeftijd van 50 jaar afneemt. Uitgaande van een startleeftijd van 38 jaar gaat het model dan tot een leeftijd van 63 jaar. In het model is niet makkelijk levenslang in te stellen. Dat kan alleen door maximumleeftijd aan te passen in de parameter sheet. Het Zorginstituut moet zelf in staat kunnen zijn om in het FE-model de tijdshorizon aan te passen. Dit kan nu niet en had aangepast moeten worden door de registratiehouders.

Het Zorginstituut vraagt zich af of het model de Nederlandse klinische praktijk voldoende reflecteert. Nu wordt uitgegaan van de klinische relevantiegrenzen zoals aangenomen in de klinische studies. Als echter wordt uitgegaan van de nieuwe klinische relevantiegrens van minimaal 3 maanden van de 6 maanden 50% MMD reductie, zou pas na 6 maanden bepaald kunnen worden of een patiënt respondeert of niet (de initiële beslisboom). Artsen geven aan dat het aantal MMD per maand erg fluctueert en dat daarom zeker moet zijn dat de reductie tenminste 3 maanden aanhoudt voordat de behandeling wordt voortgezet. Dit zou in het model meegenomen moeten worden. Wellicht zijn er in dat geval meer responders. In het FT rapport wordt immers geconcludeerd dat op basis van de klinische studies blijkt dat er 4 patiënten behandeld moeten worden om 1 responder te hebben. Als er uitgegaan zou worden van de nieuwe klinische relevantiegrens dan hoeven er waarschijnlijk minder patiënten behandeld te worden voor 1 patiënt met een klinisch relevant effect. Verder worden non-responders waarschijnlijk ook langer behandeld dan nu gemodelleerd is. Pas na 6 maanden wordt er dan immers geconcludeerd dat er geen respons is (o.b.v. de nieuwe klinische relevantiegrens) in plaats van na 3 maanden (zoals in de klinische studies). Daarnaast is de nieuwe klinische relevantiegrens soepeler, en daardoor 'zie' je dus ook respons in patiënten die minder sterk/goed reageren op s.c. CGRP-mAbs (3 uit 6 maanden respons i.p.v. respons in 3 maanden). Dit betekent dat er in de praktijk patiënten zullen zijn die minder baat hebben bij het middel dan in de klinische studies wordt geschat (lagere effectiviteit in de subgroep die erbij komt door gepast gebruik). De registratiehouders geven aan dat het niet mogelijk is dit verder te onderzoeken en te modelleren, omdat die data er niet zijn. Alle klinische studies zijn immers

uitgegaan van de 'oude' klinische relevantiegrens. Dit ontnemt de registratiehouders echter niet de mogelijkheid om daar inhoudelijk op te (laten) reflecteren, zoals het Zorginstituut heeft gevraagd.

Conclusie modelsettings:

Deze modelsettings zijn voor het Zorginstituut acceptabel.

2.3

Inputgegevens

In het FE-model worden drie soorten bronnen gebruikt als input voor de base case analyse. Daar waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van de gepubliceerde trial data in de vorm van een door het iMTA uitgevoerde meta-analyse. Voor sommige input parameters is het echter gepast om gebruik te maken van individuele patiënt data (IPD) van klinische trials. Deze data kunnen echter niet gedeeld worden tussen de verschillende registratiehouders en daarom zijn in die gevallen de data van de erenumab studie gebruikt. In tabel 4 staat een overzicht van de databronnen per input parameter. Het komt er dus feitelijk op neer dat alleen de effect parameters in het model op alle drie de geneesmiddelen gebaseerd zijn en de utiliteiten en kosten (behalve de geneesmiddelkosten) zijn gebaseerd op erenumab data. Het Zorginstituut heeft de registratiehouders verzocht om een scenarioanalyse uit te (laten) voeren waarin alle input gebaseerd is op erenumab. Bij een groepsbeoordeling geldt immers in het algemeen juist dat elke studie binnen de set van studies representatief geacht kan worden voor de groep. Deze redenering heeft het Zorginstituut in 2021 ook gevolgd bij de beoordeling van de kosteneffectiviteit van de s.c. CGRP-mAbs voor de profylaxe van CM. Toen is alleen naar fremanezumab gekeken, en is aangenomen dat de uitkomst ook van toepassing was op alle drie de middelen. De registratiehouders hadden daar toen geen methodologisch bezwaar tegen. Nu maakten zij daar wel bezwaar tegen, 'omdat het een groepsbeoordeling betreft'. Daardoor blijft het onzeker in hoeverre het enkel meenemen van erenumab data als input voor utiliteiten en de (meeste) kosten van invloed is op de kosteneffectiviteit.

Tabel 4 Overzicht van bronnen input data FE-model

| Input parameter | Source |
|---|---|
| Response probability (zie 2.3.1) | Published clinical trial data of CGRP-inhibitors (LIBERTY, STRIVE, CONQUER, EVOLVE 1&2, FOCUS) ^[11-15] |
| MMDs after treatment (zie 2.3.1) | Published clinical trial data of CGRP-inhibitors (LIBERTY, STRIVE, CONQUER, EVOLVE 1&2, FOCUS) ^[11-15] |
| Utilities (zie 2.3.3) | Individual patient data from erenumab studies |
| Costs (zie 2.3.4) | |
| Medication costs | Public list prices of CGRP-inhibitors |
| Disease management costs | Individual patient data from erenumab studies and individual patient data from a Novartis sponsored study: My Migraine Voice data |
| Informal care costs | individual patient data from a Novartis sponsored study: My Migraine Voice data |
| Travel costs | Dutch health economic guideline |
| Productivity costs | Individual patient data from erenumab studies and individual patient data from a Novartis sponsored study: My Migraine Voice data |

2.3.1

Meta-analyse voor effectparameters- kans op respons en MMD na behandeling

De inputparameters voor effectiviteit zijn door de registratiehouders in samenwerking met iMTA geschat op basis van een door iMTA uitgevoerde pairwise meta-analyse. Ze hebben daarvoor vijf klinische trials geïncludeerd (LIBERTY,

STRIVE (subgroep), FOCUS, EVOLVE 1&2 (subgroep) en CONQUER.^[11-15] Deze studies werden gecombineerd waarbij een relatief behandel­effect werd geschat van de hele groep s.c. CGRP-mAbs. De pairwise meta-analyse werd gedaan voor de volgende uitkomsten: verandering in MMD ten opzichte van baseline, respons rates (≥50%), en AE-gerelateerde discontinuation rates.

Tabel 5 vermeldt een overzicht van de kenmerken en uitkomsten van de fase-3 studies die zijn gebruikt als input voor het model. Bijlage 1 vermeldt de kenmerken van de studies, zoals ze gebruikt zijn voor de FT-beoordeling. Voor een verdere beschrijving van de verschillende studies wordt verwezen naar het FT-rapport.

Tabel 5. Samenvatting van de studie uitkomsten die zijn gebruikt als input voor het FE-model: volwassen EM-patiënten met 2-4 eerder gefaalde migraine profylactica

| Study name | Treatments | Number of prior preventive treatment failures | Sample size | Change from baseline in mean MMDs (SE) | Percentage of patients with ≥50% reduction in mean MMDs | Percentage of patients discontinuing due to AEs |
|--------------------------------|--|---|-------------|--|---|---|
| STRIVE ^[14] | Erenumab 70 mg/QM | ≥2 | 49 | -1.2 (NR) | 26.5% | 2.0% |
| | Erenumab 140 mg/QM | | 58 | -3.1 (NR) | 36.2% | 6.9% |
| | Placebo | | 54 | -0.1 (NR) | 11.1% | 0.0% |
| LIBERTY ^[11] | Erenumab 140 mg/QM | 2-4 | 118 | -1.8 (0.4) | 30.3% | 0.0% |
| | Placebo | | 120 | -0.2 (0.4) | 13.7% | 0.8% |
| FOCUS ^[12] | Fremanezumab 225 mg/month | 2-4 | 110 | -3.8 (NR) ^a | 43.0% ^b | 0.9% ^b |
| | Fremanezumab 675 mg/3 months | | 107 | -3.7 (NR) ^a | 47.0% ^b | 0.9% ^b |
| | Placebo | | 112 | -0.7 (NR) ^a | 10.0% ^b | 1.0% ^b |
| EVOLVE ^[15] | Galcanezumab 120 mg/month | ≥2 | 51 | -3.1 (0.7) | 57.3% | NR |
| | Galcanezumab 240 mg/month ^c | | 45 | -3.8 (0.8) | 54.0% | NR |
| | Placebo | | 92 | -0.5 (0.6) | 25.6% | NR |
| CONQUER ^[13] | Galcanezumab 120 mg/month | 2-4 | 137 | -2.9 (0.3) | 41.8% | NR |
| | Placebo | | 132 | -0.3 (0.3) | 17.1% | NR |

Abbreviations: AEs, adverse events; mg, milligram; MMDs, monthly migraine days; NR, not reported; SE, standard error.

^aSE retrieved from clinicaltrials.gov.

^bRetrieved from a poster presented at the 2021 American Academy of Neurology Annual Meeting.²⁰ And will be included in

^cGalcanezumab 240mg/month is not registered at EMA and therefore is not included in the meta-analysis

Voor de pairwise meta-analyse zijn volgens de registratiehouders alleen data gebruikt die overeenkomen met de patiënten zoals de claim van de registratiehouders voorschrijft. Het Zorginstituut heeft bij de FT beoordeling echter vastgesteld dat dit niet voor alle in tabel 5 genoemde studies lijkt op te gaan. Zoals beschreven in paragraaf 2.1 is er twijfel of de subgroep in STRIVE en in EVOLVE 1&2 met ≥ 2 gefaalde profylactica wel in de buurt komt van de beoogde P in de PICO, omdat in deze studies patiënten met onvoldoende effect op meer dan 2 categorieën migraineprofylactica expliciet geëxcludeerd zijn. Het is daarom onzeker of de populaties in deze studies wel therapieresistente patiënten bevatten en de patiënten die faalden op 5 eerdere behandelingen in deze opzet niet juist waren uitgesloten. In de FT-beoordeling zijn deze studies daarom ook alleen maar aanvullend meegenomen. In tabel 6, 8 en 10 staan de waarden die door de registratiehouders en iMTA zijn gebruikt als input voor hun meta-analyse. In tabel 7, 9 en 11 staan de effectiviteit parameters die zijn gebruikt als input voor het FE-model (**vetgedrukt**).

Vermindering in gemiddeld aantal MMD

Alle fase 3 studies rapporteerden de verandering in aantal MMD ten opzichte van baseline aan het einde van de dubbelblinde behandelperiode voor patiënten met tenminste twee eerder gefaalde profylactica. In tabel 6 staan de input data van de geïncludeerde studies. De resultaten uit de meta-analyse die dienen als input voor het FE-model staan in tabel 7. De vermindering van MMD ten opzichte van baseline was -2,8 in de s.c. CGRP-mAbs groep en -0,4 in de placebo groep. Dit komt overeen met de gepoolde waarden zoals vastgesteld in het FT-rapport. De conclusie in de FT-beoordeling is een gemiddelde verandering in MMD van -2,5 dagen per maand (-3,3 tot -1,7).

In het FT-rapport wordt geconcludeerd dat er sprake is van grote heterogeniteit ($I^2=52\%$), die toegeschreven kan worden aan de LIBERTY studie.^[11] Indien in de FT pooling de LIBERTY studie met erenumab niet wordt meegenomen vermindert de heterogeniteit ($I^2=0\%$). De puntschatters (range 1,6 tot 3,1) wijzen op een mogelijk geringer effect van 140 mg erenumab vergeleken met de geregistreerde doses fremanezumab en galcanezumab, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen. De grote heterogeniteit betekent een verminderd vertrouwen in het groepseffect. Daarom is in GRADE van de FT-beoordeling afgewaardeerd voor inconsistentie.

Omdat de utiliteiten en kosten data gebaseerd zijn op enkel erenumab data, heeft het Zorginstituut ook gekeken naar de invloed op de kosteneffectiviteit als uitgegaan wordt van de LIBERTY data als effectiviteitsinput. Uit tabellen 6 en 7 is af te lezen dat de vermindering van MMD ten opzichte van baseline dan slechts -1,8 bedraagt. In de gevoeligheidsanalyse had een bredere range onderzocht moeten worden bij deze parameter dan nu het geval is. Als laagste waarde had -1,8 bekeken moeten worden en niet de -2,6 die nu gebruikt wordt. Het Zorginstituut vindt dit nog steeds een onopgelost kritiekpunt.

Tabel 6 Verandering in gemiddelde MMD ten opzichte van baseline- input meta-analyse

| Study | s.c. CGRP-mAbs | | | Placebo | | |
|----------------|----------------|-----------------------|-----|-------------|-----------------------|-----|
| | Sample size | Mean reduction in MMD | SD | Sample size | Mean reduction in MMD | SD |
| STRIVE | 107 | 2.2 | 5.9 | 54 | 0.1 | 5.9 |
| LIBERTY | 118 | 1.8 | 4.3 | 120 | 0.2 | 4.4 |
| FOCUS | 217 | 3.8 | 3.1 | 112 | 0.7 | 3.2 |
| EVOLVE | 51 | 3.1 | 5 | 92 | 0.5 | 5.8 |
| CONQUER | 137 | 2.9 | 3.5 | 132 | 0.3 | 3.4 |

Tabel 7 Vermindering in gemiddeld aantal MMD ten opzichte van baseline- input FE-model (vetgedrukte waarden)

| Study | s.c. CGRP-mAbs | | | Placebo | | |
|----------------|----------------|--------------|--------|---------------|--------------|----------------------------------|
| | Mean | SE | Weight | Mean | SE | Weight of study in meta-analysis |
| STRIVE | -2.200 | 0.570 | 17.03% | -0.100 | 0.803 | 5.49% |
| LIBERTY | -1.800 | 0.396 | 21.21% | -0.200 | 0.402 | 21.94% |
| FOCUS | -3.800 | 0.279 | 23.98% | -0.700 | 0.397 | 22.47% |
| EVOLVE | -3.100 | 0.700 | 14.27% | -0.500 | 0.605 | 9.68% |
| CONQUER | -2.900 | 0.299 | 23.51% | -0.300 | 0.296 | 40.42% |
| Overall | -2.792 | 0.382 | | -0.376 | 0.188 | |

Tenminste 50% vermindering in MMD

Alle fase 3 studies rapporteerden het aantal patiënten met $\geq 50\%$ vermindering in gemiddelde MMD aan het einde van de dubbelblinde behandelperiode bij de studiepopulatie met tenminste twee eerder gefaalde profylactica behandelingen. Tabel 8 vermeldt de input data van de geïncludeerde studies. De uitkomsten van de meta-analyse en input voor het FE-model staan in tabel 9. Volgens de registratiehouders was het aantal patiënten met $\geq 50\%$ vermindering in gemiddelde MMD hoger voor de s.c. CGRP-mAbs groep dan voor de placebogroep (risk ratio: 2,6). Dit komt overeen met de kans op deze respons zoals bepaald in het FT-rapport; RR 2,76 (96% BI 1,86-4,08). Verder merkt het FT-rapport hierover op dat er sprake is van grote heterogeniteit ($I^2 = \text{resp. } 45\%$ en 52%). De puntschatters wijzen op een mogelijk geringer effect van 140 mg erenumab en galcanezumab vergeleken met fremanezumab, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen. Indien de FOCUS studie met fremanezumab niet in de pooling wordt meegenomen, vermindert de heterogeniteit ($I = 0\%$). Het absolute risico verschil in respons van s.c. CGRP-mAbs en placebo bedraagt 25%; $R = 0,25$ (95% BI 0,15-0,25). Dit betekent dat als 4 patiënten de behandeling starten, bij 1 patiënt het aantal MMD met 50% vermindert (39% versus 14%).

Ook bij deze uitkomstmaat zou het Zorginstituut inzicht willen hebben wat de invloed is op de kosteneffectiviteit als uitgegaan wordt van de LIBERTY studie. Bij die studie blijkt het percentage responders 30% (s.c. CGRP-mAbs) en 14% (placebo). Dit kan door de range te vergroten in de gevoeligheidsanalyses. Vanwege de gebleken heterogeniteit van de FOCUS studie wilde het Zorginstituut in een scenarioanalyse zien wat de invloed op de ICER is als de FOCUS studie bij deze uitkomstmaat achterwege wordt gelaten. De registratiehouders hebben hier geen inzicht in gegeven.

Tabel 8 Patiënten met ≥50% vermindering in gemiddelde MMD – input data meta-analyse

| Study | CGRP-inhibitors | | Placebo | |
|----------------|-----------------|---|-------------|---|
| | Sample size | Responders: Patients with ≥50% reduction in MMD versus baseline | Sample size | Responders: Patients with ≥50% reduction in MMD versus baseline |
| STRIVE | 107 | 34 | 54 | 6 |
| LIBERTY | 119 | 36 | 124 | 17 |
| FOCUS | 217 | 97 | 112 | 11 |
| EVOLVE | 49 | 28 | 75 | 19 |
| CONQUER | 137 | 57 | 132 | 23 |

Tabel 9 Patiënten met ≥50% Vermindering in gemiddelde MMD – input FE-model (vetgedrukte waarden)

| Study | Risk ratio | 95% CI | | Weight of study in meta-analysis |
|----------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------------|
| | | Lower bound | Upper bound | |
| STRIVE | 2.861 | 1.280 | 6.392 | 8.58% |
| LIBERTY | 2.206 | 1.313 | 3.710 | 20.05% |
| FOCUS | 4.549 | 2.547 | 8.134 | 16.18% |
| EVOLVE | 2.255 | 1.426 | 3.564 | 25.42% |
| CONQUER | 2.387 | 1.567 | 3.636 | 29.77% |
| Overall | 2.612 | 2.059 | 3.313 | |

Patiënten die de behandeling staken vanwege adverse events

Drie van de vijf fase 3 studies rapporteerden het aantal patiënten die de behandeling stakten vanwege bijwerkingen, voor de patiënten die faalden op tenminste twee eerder gefaalde profylactica behandelingen.

Tabel 10 vermeldt de input data van de geïncludeerde studies voor de meta-analyse. De resultaten van de meta-analyse staan weergegeven in tabel 11, en dienen als input voor het FE-model. Het aantal patiënten dat staakt vanwege bijwerkingen is volgens de registratiehouders iets hoger voor de groep patiënten die s.c. CGRP-mAbs kregen dan voor de placebogroep (risk ratio: 1.3).

In de gepoolde uitkomsten in het FT rapport bij patiënten met (overwegend) therapieresistente EM met een vervolgduur van 12-13 weken stakten in de arm met de s.c. CGRP-mAbs op de puntschatter iets minder patiënten het gebruik vanwege bijwerkingen dan bij placebo. Dit was geen statistisch significant verschil. De kans op staken vanwege bijwerkingen tijdens 3 maanden behandeling met s.c. CGRP-mAbs was even groot als met placebo; RR 0,9 (95% BI 0,3-2,8). Het absolute risico verschil t.o.v. placebo bedraagt 0,0%; RV=0,00 (95% BI -0,01 tot 0,01).

Het Zorginstituut merkte op dat in de FT beoordeling de CONQUER studie wel wordt meegenomen in de berekening van het aantal stakers. In het FE-dossier geven de registratiehouders echter aan dat het aantal stakers in die studie niet zijn gerapporteerd. In CONQUER zijn zowel EM- als CM-patiënten geïncludeerd. In de publicatie worden de meeste resultaten voor beide groepen afzonderlijk gerapporteerd, maar dat geldt niet voor het aantal patiënten dat de behandeling moet staken vanwege bijwerkingen. Om die reden is door de registratiehouders besloten om CONQUER studie niet mee te nemen in de meta-analyse voor de kans op het staken van de behandeling vanwege bijwerkingen. Om CONQUER wel mee te nemen in de meta-analyse, moet worden aangenomen dat de ene patiënt die de behandeling met galcanezumab moest staken vanwege bijwerkingen een EM-patiënt was. De impact van het meenemen van CONQUER in de meta-analyse voor de kans op het staken van de behandeling vanwege bijwerkingen op de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse is inzichtelijk

gemaakt door de registratiehouders en blijkt maar minimaal (ongeacht het wel of niet meenemen van STRIVE).

Tabel 10 Patiënten die staken vanwege adverse events - input data meta-analyse

| Study | s.c. CGRP-mAbs | | Placebo | |
|----------------|----------------|--------------|-------------|--------------|
| | Sample size | Discontinued | Sample size | Discontinued |
| STRIVE | 107 | 5 | 54 | 0 |
| LIBERTY | 119 | 0 | 124 | 1 |
| FOCUS | 217 | 2 | 112 | 1 |
| EVOLVE | NR | NR | NR | NR |
| CONQUER | NR | NR | NR | NR |

Tabel 11 Patiënten die staken vanwege adverse events – input FE-model (vetgedrukte waarden)

| Study | s.c. CGRP-mAbs | | Placebo | | Risk ratio | 95% CI | | Weight of study in meta-analysis |
|----------------|----------------|------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------------|
| | Discontinued | Continued | Discontinued | Continued | | Lower bound | Upper bound | |
| STRIVE | 5 | 102 | 0 | 54 | 5.601 | 0.315 | 99.484 | 30.65% |
| LIBERTY | 0 | 119 | 1 | 123 | 0.347 | 0.014 | 8.440 | 24.92% |
| FOCUS | 2 | 215 | 1 | 111 | 1.033 | 0.095 | 11.257 | 44.43% |
| Overall | 7 | 436 | 2 | 288 | 1.322 | 0.269 | 6.495 | |

2.3.2 Transitie tussen gezondheidstoestanden

In het model responderen patiënten als de gemiddelde MMD met tenminste 50% verminderen ten opzichte van het aantal MMD op baseline. De structuur van het model vereist een verdeling van patiënten over MMD categorieën van 0 tot 28 dagen, omdat elke categorie zijn eigen kosten en utiliteiten heeft. Allereerst hebben de registratiehouders de baseline MMD verdelingen gesimuleerd op basis van 10.000 simulaties. Daarvoor is gebruik gemaakt van een normale verdeling rondom de verwachte gemiddelde MMD waarde (uit de meta-analyse). Vervolgens hebben de registratiehouders de resultaten uit de meta-analyse gebruikt om te komen tot response rates (zie tabel 9), aantal MMD (zie tabel 7) en stakers vanwege bijwerkingen (zie tabel 11). Het model heeft afzonderlijke MMD verdelingen nodig voor responders en non-responders. De meta-analyse maakt dit onderscheid echter niet. Daarom werden de verdelingen afgeleid van de gemiddelde MMD bij alle patiënten en de response rates. De relatie tussen aantal MMD bij responders en non-responders is als volgt gedefinieerd:

$$MMD_{all\ patients} = MMD_{non\ resp} \times (1 - response\ rate) + MMD_{resp} * response\ rate$$

De registratiehouders nemen vervolgens aan dat het gemiddelde aantal MMD van non-responders gelijk is aan het aantal MMD op baseline. Vervolgens kan dan met behulp van bovenstaande formule het aantal MMD voor responders berekend worden. In tabel 12 staan het aantal MMD zoals gebruikt in het FE-model.

Tabel 12 Aantal MMD op baseline en na behandeling voor responders en non-responders

| | s.c. CGRP-mAbs | Placebo | Source |
|---|----------------|--------------------|--|
| Baseline MMD | 9.170 | 9.170 ^a | Meta-analysis |
| Treatment effect | 2.792 | 0.376 | Meta-analysis |
| All patient MMD after treatment | 6.378 | 8.794 | Meta-analysis |
| Response rate | 0.399 | 0.153 | Meta-analysis |
| Responders MMD after treatment | 2.179 | 6.711 | Calculus |
| Non-responders MMD after treatment | 9.170 | 9.170 | Assumed equal to the number of MMD at baseline |

Abbreviation: MMDs, monthly migraine days.

^aSet equal to the number of MMDs at baseline in the group of CGRP-inhibitors.

Vervolgens werden de waarden uit tabel 12 gebruikt om de verdelingen van responders en non-responders per behandelgroep te simuleren over de verschillende MMD categorieën. In tabel 13 staan de MMD verdelingen zoals gebruikt in het FE-model.

Tabel 13. MMD verdelingen op baseline en voor responders en non-responders per behandeling

| MMDs | Baseline | s.c. CGRP-mAbs | | Placebo | |
|------|----------|----------------|----------------|------------|----------------|
| | | Responders | Non-responders | Responders | Non-responders |
| 0 | 0.000 | 0.015 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 1 | 0.000 | 0.105 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 2 | 0.000 | 0.310 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 3 | 0.001 | 0.365 | 0.001 | 0.000 | 0.001 |
| 4 | 0.004 | 0.172 | 0.004 | 0.003 | 0.004 |
| 5 | 0.014 | 0.032 | 0.014 | 0.040 | 0.014 |
| 6 | 0.038 | 0.002 | 0.038 | 0.195 | 0.038 |
| 7 | 0.082 | 0.000 | 0.082 | 0.375 | 0.082 |
| 8 | 0.140 | 0.000 | 0.140 | 0.288 | 0.140 |
| 9 | 0.187 | 0.000 | 0.187 | 0.088 | 0.187 |
| 10 | 0.195 | 0.000 | 0.195 | 0.011 | 0.195 |
| 11 | 0.159 | 0.000 | 0.159 | 0.000 | 0.159 |
| 12 | 0.102 | 0.000 | 0.102 | 0.000 | 0.102 |
| 13 | 0.051 | 0.000 | 0.051 | 0.000 | 0.051 |
| 14 | 0.020 | 0.000 | 0.020 | 0.000 | 0.020 |
| 15 | 0.006 | 0.000 | 0.006 | 0.000 | 0.006 |
| 16 | 0.001 | 0.000 | 0.001 | 0.000 | 0.001 |
| 17 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 18 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 19 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 20 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 21 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 22 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 23 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 24 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

| | | | | | |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 25 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 26 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 27 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 28 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

Lange termijn extrapolaties

In het model wordt aangenomen dat in de periode na de geobserveerde klinische trialdata, de vermindering in aantal MMD hetzelfde blijft tot aan het einde van de tijdshorizon. Dit betekent dat patiënten niet kunnen switchen van responder naar non-responder of vice versa, noch tussen MMD stadia. Patiënten kunnen alleen switchen als ze de behandeling staken door negatieve of positieve discontinuatie. Bij negatieve discontinuatie (*geen response, AE-gerelateerde discontinuering, of lange termijn negatieve discontinuering*) gaan patiënten terug naar het aantal MMD op baseline. Bij positieve discontinuering krijgen patiënten het aantal MMD van de responderende patiënten in de placebo-armen. Er wordt in het model geen rekening gehouden met afname in het behandel-effect. Het Zorginstituut heeft de registratiehouders verzocht om deze aanname te laten valideren door Nederlandse klinische experts. Bij hun had nagevraagd kunnen en moeten worden of het vanuit klinische oogpunt realistisch is om aan te nemen dat er op de lange termijn geen afname in behandel-effect optreedt. In de afspraken tussen neurologen en zorgverzekeraars over de vergoeding van s.c. CGRP-mAbs bij CM wordt onder andere het volgende aangegeven: *"het effect van de behandeling met s.c. CGRP-mAbs wordt gemonitord door een neuroloog met aandachtsgebied hoofdpijn met behulp van een hoofdpijndagboek voorafgaand aan en gedurende behandeling. De behandeling wordt gedurende de eerste 6 maanden 3-maandelijks geëvalueerd en nadien minimaal jaarlijks."* De vraag is echter hoe dat effect gedefinieerd wordt. Het Zorginstituut is van mening dat het ook een afnemend effect kan zijn, dat qua omvang voor de neuroloog en patiënt nog wel voldoende is om door te behandelen. Dit blijkt ook uit de sinds mei 2023 beschikbare declaratiedata, waaruit naar voren komt dat meer patiënten worden doorbehandeld (90%) dan in 2021 ingeschat (33,3%).

De registratiehouders hadden tenminste een scenarioanalyse kunnen en moeten toevoegen waarin het behandel-effect over de tijd gedeeltelijk afneemt. Dit is in 2021 wel gebeurd bij de beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs voor de profylaxe van CM. Daarin nam het effect van s.c. CGRP-mAbs behandeling lineair af over een tijdsperiode van 10 jaar, uitkomend op gelijke gemiddelde MMDs voor s.c. CGRP-mAbs en placebo. Dit blijft staan als een onopgelost kritiekpunt.

Voor het schatten van het percentage patiënten, dat op de lange termijn de behandeling staakt, gebruikten de registratiehouders een open label extensie studie met de langste follow-up. Dit was Study 20120178.^[19] Het aantal patiënten dat de behandeling staakte tijdens de open label fase (n=38) werd gedeeld door het aantal patiënten dat met de open label fase startte (n=383). Na correctie voor cyclusduur resulteerde dit in een per-cyclus lange termijn negatieve discontinueringkans van 2,38%.

Achtereenvolgend gebruik van verschillende s.c. CGRP-mAbs

In de huidige klinische praktijk voor de behandeling van CM kan geswitcht worden tussen verschillende s.c. CGRP-mAbs. In het model is hier geen rekening mee gehouden vanwege gebrek aan data over het effect van achtereenvolgend gebruik van verschillende s.c. CGRP-mAbs. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de interpretatie van de resultaten, want uit de eerste beschikbare declaratiedata valt op te maken dat er bij een klein aantal patiënten inderdaad geswitcht lijkt te worden. Om de invloed hiervan te reflecteren is aan de

registratiehouders gevraagd om een scenario met ofwel switchen van medicatie (vrij complex) ofwel gewoon een lagere stopkans dan de 2,38% per-cyclus lange termijn kans (eenvoudig) door te rekenen. De registratiehouders hebben voor de laatste aanpak gekozen en de kans van 2,38% aangepast naar 1,19%. Het halveren van de kans op 'post-assessment negative discontinuation' leidt tot een gunstigere ICER, wat met name veroorzaakt wordt door een aanzienlijke stijging in de incrementele QALYs in combinatie met slechts een beperkte toename in de incrementele kosten. Zie ook de paragraaf met scenario-analyses voor het resultaat.

Overleving

Omdat migraine niet leidt tot vroegtijdig overlijden, wordt ervan uitgegaan dat behandeling met s.c. CGRP-mAbs geen invloed heeft op mortaliteit.^[20] Er wordt dus geen ziektespecifieke mortaliteit meegenomen in het model.

Algemene achtergrondmortaliteit wordt meegenomen in het model en is gebaseerd op Nederlandse data.^[21] Deze mortaliteit werd gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht.

Discussie effectparameters en transities tussen de gezondheidstoestanden

Bij het vaststellen van het aantal MMDs voor responders en non-responders in de s,c CGRP-mAbs en placebogroepen nemen de registratiehouders aan dat het gemiddeld aantal MMDs in beide subgroepen van non-responders gelijk is aan het gemiddelde aantal MMDs op baseline in de onderzochte studiepopulatie als geheel. Met de percentages van patiënten die meer dan 50% reductie van het eigen aantal MMDs op baseline hebben voor de s.c. CGRP-mAbs en placebogroepen rekenen de registratiehouders vervolgens terug naar het gemiddelde absolute aantal MMD's in de respondersgroepen. Ze gebruiken echter een relatieve uitkomstmaat van 50% reductie in MMDs op individueel niveau, en in dat opzicht verschillen patiënten op baseline qua voorafkans op het vertonen van een respons. Een patiënt met 12 MMDs op baseline moet 6 MMDs teruggaan om een responder te heten, terwijl een patiënt met 4 MMDs op baseline maar 2 MMDs omlaag moet om als responder te worden aangemerkt. Naar verwachting zullen meer patiënten met een lager aantal MMDs op baseline deel uitmaken van de respondersgroep. De verwachting is dan ook dat de non-responders een hoger gemiddeld aantal MMDs bij baseline hadden. Het Zorginstituut acht de aanname dat het gemiddeld aantal MMDs in beide groepen van non-responders gelijk is aan het gemiddelde aantal MMDs op baseline voor de onderzochte studie populatie als geheel dan ook weinig realistisch.

Tabel 12 in het FE rapport laat nu zien dat responders op placebo gemiddeld > 3 keer meer MMDs hebben dan responders op s.c. CGRP-mAbs, terwijl het veel plausibeler zou zijn dat het gemiddelde er juist niet bovenuit zou komen. Volgens de registratiehouders zijn geen data beschikbaar om te beoordelen of het effect voor responders in beide groepen gelijk is. Omwille van consistentie is dezelfde formule toegepast voor het bepalen van MMDs voor responders en non-responders. Het verschil in MMDs voor responders tussen de groep van CGRP-remmers en de placebogroep is volgens de registratiehouders het resultaat van calculus. Omdat de respons groter is in de groep van CGRP-remmers, is de bevinding dat de grootte van het effect voor responders (in MMD reductie) ook groter is in de groep van CGRP-remmers volgens hen niet onwaarschijnlijk. Om toch te testen wat de invloed van deze aanname is, is door de registratiehouders een extra scenario gedraaid. Daarin is een grotere MMD reductie voor responders in de placebogroep gebruikt (door het gemiddelde effect van de responders in beide armen te gebruiken). De andere parameters zijn in dat scenario niet veranderd om te focussen op het effect van deze aanname op de uitkomsten. De enige parameter die in dit scenario verandert, is het aantal MMDs van responders in de placebogroep (van 6,711 naar 4,445). In paragraaf 3.5.3 staan de resultaten weergegeven. Het Zorginstituut vindt

dit nog steeds geen (adequate) oplossing voor het probleem van onnauwkeurige MMD verdelingen in het model.

Ook in tabel 13 wordt nu gerapporteerd dat 37,5% van de responders in de placebogroep op gemiddeld 7 MMDs uitkomt tijdens behandeling en 28,8% op 8 MMDs. Op baseline zou je dan minstens $(0,375 + 0,288) * 0,153 = 0,101$ ofwel 10,1% van de patiënten in die placebogroep verwachten met 14 tot 16 MMDs bij baseline, maar dat betreft maar 2,7%. Een meer accurate benadering voor het schatten van deze inputparameters zou zijn het poolen van de IPD van de 3 relevante studies (FOCUS, LIBERTY en CONQUER), en het dan rapporteren en gebruiken van de empirische verdeling van MMDs, apart voor de s.c. CGRP mAbs- en de placebopatiënten en gestratificeerd naar response classificatie. Dus in feite tabel 13 maar dan gebaseerd op proporties daadwerkelijke patiënten in de 4 subgroepen. Het Zorginstituut beschouwt dit als een zeer cruciaal kritiekpunt dat door de registratiehouders niet is opgelost, hoewel het Zorginstituut dit meermalen, expliciet en schriftelijk heeft verzocht.

Indien poolen niet mogelijk of onwenselijk is, konden de registratiehouders ook IPD van 1 (van de 3 eerdergenoemde) studie(s) gebruiken om deze empirische verdeling te definiëren, maar daar zal dan veel onzekerheid omheen zitten. Dan is dus minimaal vereist om in scenarioanalyses de impact te analyseren van het gebruik van de empirische verdeling, die volgt uit de twee andere studies. Volgens de registratiehouders is in de analyse uitgegaan van gepoolde input data van de verschillende gepubliceerde studies. Deze publicaties geven volgens hen geen inzicht in de MMD reductie voor responders en non-responders afzonderlijk. De onderliggende data zijn volgens de registratiehouders niet beschikbaar om te poolen. Volgens het Zorginstituut moet deze data echter wel beschikbaar zijn, maar worden deze door de registratiehouders bewust niet ter inzage ingediend bij het Zorginstituut ondanks vele verzoeken daartoe. Het gebruik van IPD van één enkele studie is volgens de registratiehouders niet wenselijk, omdat dit volgens hen ingaat tegen het principe van een groepsbeoordeling. Een dergelijke analyse hebben zij daarom niet uitgevoerd. Het Zorginstituut vindt dit geen valide argument. Andersom kan er ook geredeneerd worden dat juist elke studie uit de set van studies als representatief geacht kan worden voor de groep. Deze redenatie is in 2021 ook bij de beoordeling van s.c. CGRP-mAbs bij CM gehanteerd. Toen is alleen naar fremanezumab gekeken aannemende dat het effect voor de drie middelen gelijk was. De aanname dat de MMDs voor non-responders gelijk staat aan de MMDs op baseline lijkt volgens de registratiehouders intuïtief te verantwoorden (er is immers geen respons, dus veranderen MMDs niet). Dit gaat volgens het Zorginstituut dus voorbij aan het punt dat de kans op respons ook afhankelijk is van het aantal MMDs op baseline en dat non-responders dus eerder patiënten zullen zijn met een hoog aantal MMDs op baseline dan een laag aantal MMDs op baseline (als andere aspecten/karakteristieken gelijkwaardig zijn). De MMDs veranderen dan ook niet voor non-responders, maar ze zijn in die groep gewoon niet gelijk aan de baseline MMDs. Een mogelijke alternatieve aanpak is volgens de registratiehouders om de non-responders voor de groep met CGRP-mAbs dezelfde MMDs toe te kennen als de gehele placebogroep. Door de non-responders een lagere MMD toe te kennen in vergelijking met de base-case analyse (8,794 in plaats van 9,170), veranderen de MMDs voor de responders ook (deze worden hoger van 2,179 naar 2,745) als gevolg van de formule die wordt gebruikt om een onderverdeling te maken. Als gevolg van een kleinere respons in responders zijn incrementele kosten hoger en incrementele effecten lager dan in de base case, en wordt de ICER dus hoger en ongunstiger. In paragraaf 3.5.3 staat het resultaat van dit scenario weergegeven. Ondanks pogingen van de registratiehouders om op basis van slechts twee scenario's inzichtelijk te maken dat de MMD verdelingen volgens hen nauwkeurig genoeg zijn, blijft het Zorginstituut van mening dat dit een cruciaal onopgelost

kritiekpunt is. Voor een nauwkeurige en betrouwbare MMD verdeling naar s.c. CGRP-mAbs en placebo groep en daarbinnen de verdeling responders en non-responders had gebruik gemaakt moeten worden van de gepoolde IPD of van IPD van een studie uit de set van studies. De aanpak van de registratiehouders op basis van een formule, die bestaat uit afhankelijkheden, volstaat niet en is onbetrouwbaar en onnauwkeurig.

De effectiviteitsinput in het model is gebaseerd op een meta-analyse van alle 5 de klinische studies. Zoals reeds in paragraaf 2.1 vermeld, is het niet zeker of de STRIVE en EVOLVE studie de voor deze beoordeling juiste patiënten includeerden. Om consistent te blijven met de FT beoordeling hadden deze twee studies niet meegenomen mogen worden in de hoofdanalyse. Dit kan zorgen voor bias van de resultaten. Het Zorginstituut vindt dat in de base case analyse de STRIVE en EVOLVE studie geëxcludeerd moeten worden. Zoals ook reeds in paragraaf 2.1 weergegeven, hebben de registratiehouders een scenarioanalyse uitgevoerd (exclusie van STRIVE en EVOLVE). Daaruit blijkt de ICER lager te worden.

Omdat de utiliteiten en (een groot deel van de) kostendata alleen berusten op erenumab data (→ *het gebruikte model is van oorsprong een erenumab model*), is voor het Zorginstituut belangrijk om te kunnen beoordelen hoe de kosteneffectiviteit verandert, als wordt uitgegaan van de LIBERTY data als effectiviteitsinput. Zeker omdat deze studie de laagste effectiviteit laat zien. Het Zorginstituut heeft de registratiehouders verzocht om hiervoor een specifieke scenarioanalyse uit te voeren en te rapporteren. Dit werd onwenselijk geacht, omdat dit volgens de registratiehouders ingaat tegen de groepsbeoordeling waarin gelijke effectiviteit wordt verondersteld tussen de drie middelen. Het Zorginstituut vindt dit geen valide argument. Bij een groepsbeoordeling geldt immers in het algemeen juist dat één studie uit de set van studies als representatief geacht kan worden voor de hele groep. Dat uitgangspunt is ook gehanteerd bij de beoordeling van de kosteneffectiviteit bij CM. Toen is ook naar slechts een middel (fremanezumab) gekeken en werd dat resultaat geëxtrapoleerd naar de twee andere middelen (erenumab & galcanezumab).

Er is onzekerheid over de langetermijneffecten van s.c. CGRP-mAbs. Nu wordt in het model aangenomen dat het effect van de middelen continu aanhoudt. De registratiehouders hadden tenminste een scenarioanalyse kunnen en moeten toevoegen waarin het behandelingseffect over de tijd gedeeltelijk afneemt. Dit is in 2021 wel gebeurd bij de beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs voor de profylaxe van CM. Daarin neemt het effect van s.c. CGRP-mAbs behandeling lineair af over een tijdsperiode van 10 jaar, uitkomend op gelijke gemiddelde MMDs voor s.c. CGRP-mAbs en placebo. Het Zorginstituut vindt dat een dergelijk scenario ook bij deze FE analyse uitgevoerd had moeten worden.

2.3.3

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden hebben de registratiehouders Gillard et al. (2012)^[22] als uitgangspunt genomen. In deze studie werden empirische algoritmen ontwikkeld om utiliteiten te kunnen schatten op basis van ziekte-specifieke kwaliteit van leven scores (Headache Impact Test (HIT-6) en Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ)) bij mensen met migraine.

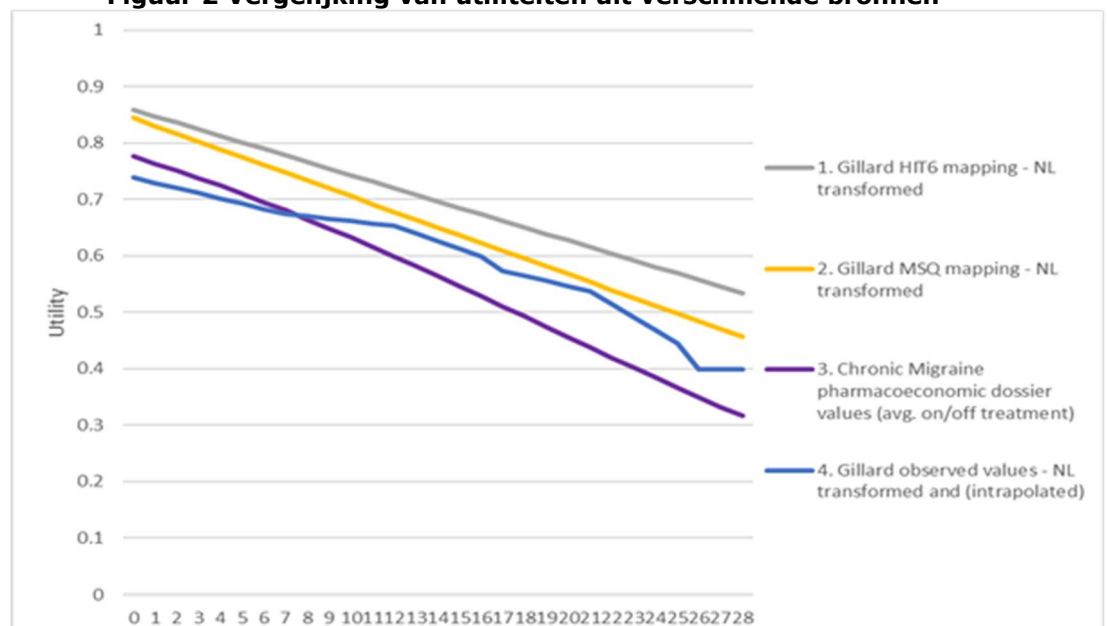
In het FE dossier beargumenteren de registratiehouders uitgebreid waarom ze de EQ-5D-5L utiliteiten zoals gemeten in de LIBERTY studie niet gepast vinden als input voor het Nederlandse FE model. Ze geven aan dat vanwege het episodische karakter van de aandoening de EQ-5D vragenlijst niet geschikt is. Symptomen kunnen per maand en zelfs per dag sterk verschillen. Door gebruik van een generieke

vragenlijst kunnen disutiliteiten, die gepaard gaan met migraine episodes, erg onderschat worden.^[23] Uit een studie bij epilepsiepatiënten blijkt dat een dergelijke vragenlijst vaak op een goede dag (zonder episodes) wordt ingevuld.^[24] Bij routine metingen van kwaliteit van leven op vastgestelde momenten (vaak tijdens afspraken met de arts in het ziekenhuis) is de kans klein dat de patiënt een migrainedag heeft. De registratiehouders nemen aan dat als de patiënt migraine heeft op de dag van de afspraak, ze de afspraak vaak zullen verplaatsen afhankelijk van de ernst van de migraine. Dit is in lijn met de aannames van het Zorginstituut bij de FE beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs bij CM. Toen kregen de EQ-5D utiliteiten ook niet de voorkeur in de base-case analyse, maar werd gebruik gemaakt van de MSQoL data (waarbij 4 weken terug werd gevraagd).

De registratiehouders hebben de utiliteiten op vier manieren geschat. In figuur 2 worden de resultaten hiervan uiteengezet.

- 1) Gillard HIT-6 mapping: De HIT-6 data van de LIBERTY. Studie zijn gebruikt om utiliteiten te schatten. Deze United Kingdom (UK) utiliteiten zijn omgezet naar Nederlandse utiliteiten door eerst de exchange rate te schatten tussen de UK EQ-5D-3L en Nederlandse EQ-5D-3L utiliteiten en dit vervolgens toe te passen op de HIT-6 data.
- 2) Gillard. MSQ mapping: Dezelfde methode als bij de HIT-6 data om de waarden om te zetten naar Nederlandse utiliteiten, maar nu is gebruik gemaakt van de Migraine-Specific Quality of Life (MSQ) vragenlijst die gebruikt is voor STRIVE.
- 3) De utiliteitswaarden zoals gebruikt in het FE rapport voor CM. Deze utiliteiten waren gebaseerd op het mapping algoritme van Gillard et al. (2012).^[22] Dit komt overeen met de methodologie van punt 2, met het verschil dat bij het CM rapport enkele kritiekpunten stonden: geen onderscheid EM en CM, onderscheid gemaakt in patiënten onder behandeling en zonder behandeling en gebaseerd op UK waarden. Deze punten zijn volgens de registratiehouders niet van toepassing op aanpak 2.
- 4) In de Gillard et al. (2012) publicatie waarin de mapping studies worden beschreven worden ook waarden gepresenteerd per MMD groep.^[22] Deze waarden zijn geïnterpoleerd en omgezet naar Nederlandse waarden met de methode zoals beschreven bij aanpak 1.

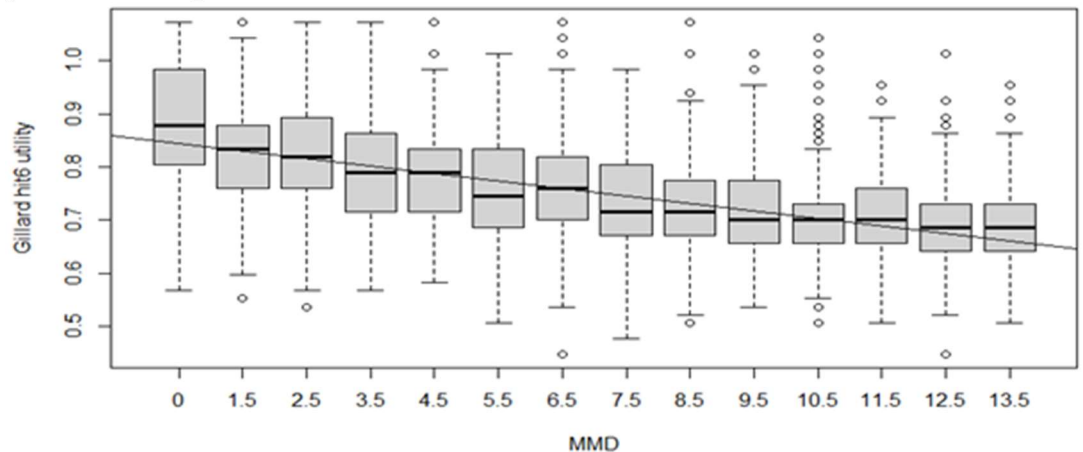
Figuur 2 Vergelijking van utiliteiten uit verschillende bronnen



De registratiehouders kiezen aanpak 1 als meest geschikte utiliteiten voor de base case analyse. Op basis van beschikbare literatuur is volgens hen niet eenduidig aan te wijzen of aanpak 1 of 2 het meest geschikt is. Het zijn beiden mapping algoritmen ontwikkeld door Gillard et al. (2012).^[22] Het mapping algoritme voor MSQ naar EQ-5D-3L resulteerde in een hogere R-square dan het mapping algoritme voor HIT-6 naar EQ-5D-3L. Echter bleken de root-mean-square errors van beide mapping algoritmes vergelijkbaar. Meer recent werd de performance van beide mapping algoritmes getest met behulp van data van fase 3 studies met erenumab. Hieruit bleek een vergelijkbare performance van de twee mapping algoritmes. Er kan op basis hiervan dus geen voorkeur worden uitgesproken over aanpak 1 of 2. Op basis van de disutiliteiten als gevolg van een migraainedag, zoals beschreven in de studie van Xu et al.(2011),^[23] concluderen de registratiehouders dat aanpak 1 het dichtst in de buurt komt van de utiliteiten als gevolg van 0 MMD (0,85) en 28 MMD (0,53). Daarom wordt aanpak 1 (de Gillard HIT-6 mapped utiliteiten omgezet naar Nederlandse waarden) gebruikt in de base case analyse.

Omdat de Gillard publicatie geen standard errors rapporteert voor het mapping algoritme, hebben de registratiehouders deze zelf geschat op basis van een lineaire regressie tussen MMD en de Gillard schattingen om ze te gebruiken in de probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA). In figuur 3 staat de gemiddelde waarde per MMD en de regressielijn voor de relatie tussen MMD en utiliteit.

Figuur 3. Gillard HIT-6 mapping – gemiddelde waarden en standard errors per MMD categorie



In tabel 14 staan alle utiliteiten die zijn gebruikt in het FE-model. De registratiehouders hebben onderzocht of er een effect op kwaliteit van leven te verwachten is van behandelen met s.c. CGRP-mAbs an sich, naast het (al meegenomen) effect op kwaliteit van leven door vermindering in MMD. Op basis hiervan kwamen zij tot de conclusie dat het in de base case analyse beter is om geen aparte behandel-effecten mee te nemen. Ze benadrukken dat het aannemen van gelijke utiliteiten voor patiënten die behandeld zijn met s.c. CGRP-mAbs en BSC een conservatieve benadering is in de bepaling van de kosteneffectiviteit van s.c. CGRP-mAbs.

Tabel 14. Utiliteiten per MMD categorie

| MMDs | Aanpak 1. Gillard HIT-6 mapping - NL transformed (base case) | Aanpak 2. Gillard MSQ mapping - NL transformed (scenario) | Aanpak 3. Utility values used in the pharmacoeconomic dossier for patients with CM (scenario) | | Aanpak 4. Gillard observed EQ-5D values – Interpolated and NL transformed (scenario) |
|------|--|---|---|---------------------------|--|
| | | | Off treatment ^a | On treatment ^b | |
| 0 | 0.8652 | 0.844 | 0.758 | 0.795 | 0.738 |
| 1 | 0.8521 | 0.830 | 0.745 | 0.782 | 0.729 |
| 2 | 0.8390 | 0.816 | 0.733 | 0.770 | 0.720 |
| 3 | 0.8260 | 0.803 | 0.719 | 0.756 | 0.711 |
| 4 | 0.8129 | 0.789 | 0.706 | 0.743 | 0.702 |
| 5 | 0.7999 | 0.775 | 0.692 | 0.728 | 0.692 |
| 6 | 0.7868 | 0.761 | 0.677 | 0.713 | 0.683 |
| 7 | 0.7737 | 0.747 | 0.662 | 0.698 | 0.674 |
| 8 | 0.7607 | 0.733 | 0.647 | 0.682 | 0.670 |
| 9 | 0.7476 | 0.720 | 0.631 | 0.666 | 0.666 |
| 10 | 0.7346 | 0.706 | 0.616 | 0.649 | 0.662 |
| 11 | 0.7215 | 0.692 | 0.599 | 0.632 | 0.657 |
| 12 | 0.7084 | 0.678 | 0.583 | 0.614 | 0.653 |
| 13 | 0.6954 | 0.664 | 0.566 | 0.596 | 0.640 |
| 14 | 0.6823 | 0.650 | 0.550 | 0.578 | 0.626 |
| 15 | 0.6693 | 0.637 | 0.533 | 0.560 | 0.613 |
| 16 | 0.6562 | 0.623 | 0.516 | 0.541 | 0.599 |
| 17 | 0.6431 | 0.609 | 0.498 | 0.522 | 0.573 |
| 18 | 0.6301 | 0.595 | 0.481 | 0.503 | 0.564 |
| 19 | 0.6170 | 0.581 | 0.464 | 0.484 | 0.555 |
| 20 | 0.6040 | 0.567 | 0.447 | 0.465 | 0.547 |
| 21 | 0.5909 | 0.553 | 0.430 | 0.446 | 0.538 |
| 22 | 0.5778 | 0.540 | 0.413 | 0.427 | 0.515 |
| 23 | 0.5648 | 0.526 | 0.396 | 0.408 | 0.492 |
| 24 | 0.5517 | 0.512 | 0.379 | 0.390 | 0.469 |
| 25 | 0.5387 | 0.498 | 0.362 | 0.371 | 0.446 |
| 26 | 0.5256 | 0.484 | 0.346 | 0.353 | 0.399 |
| 27 | 0.5125 | 0.470 | 0.330 | 0.335 | 0.399 |
| 28 | 0.4995 | 0.457 | 0.314 | 0.318 | 0.399 |

Abbreviations: CM, chronic migraine; MMDs, monthly migraine days; HIT-6, Headache Impact Test; MSQ, Migraine-Specific Quality of Life; NL, Netherlands

^a Used for non-responders and placebo responders. ^b Used for CGRP-inhibitor responders.

In het model worden geen disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast, omdat ervan wordt uitgegaan dat dit al in de utiliteitsberekeningen meegenomen wordt op basis van EQ-5D waarden. Verder wordt (net als in het CM dossier) verondersteld dat de bijwerkingen niet heel ernstig zullen zijn bij migraine. Uit het FT rapport komt verder naar voren dat er geen statistisch significante verschillen te verwachten zijn in bijwerkingen tussen s.c. CGRP-mAbs en placebo. Het Zorginstituut kan zich erin vinden dat disutiliteiten door bijwerkingen niet worden meegenomen in de base-case analyse. De registratiehouders hebben in een scenario

analyse aangetoond dat het wel meenemen van disutiliteiten weinig invloed heeft op de ICER.

Discussie utiliteiten

Bij de PICO tabel in het FT-rapport werd het volgende beschreven met betrekking tot QoL als uitkomstmaat: "In de scoping (okt 2022) beschouwt de NVN kwaliteit van leven (QoL) als een belangrijke uitkomstmaat, die moet worden meegenomen in de rapportage. De achtergrond is dat de MMD de duur en de ernst van een migraineaanval onvoldoende weergeeft, terwijl deze wel relevant zijn. Vooral nog acht men het te vroeg om bij een farmacotherapeutische geneesmiddelbeoordeling QoL kwantitatief als cruciale uitkomstmaat mee te nemen; dat is meer voor de toekomst. Argumenten: QoL is een moeilijke maat, moeilijk te operationaliseren, en moeilijk te vertalen naar de praktijk; er zijn diverse QoL-maten, die verschillen in wat ze meten; de een meet bijv. de intensiteit wel en de ander niet. Er is geen eenduidigheid welke maat de voorkeur heeft; niet één van de QoL-maten is goed gevalideerd op correlatie met MMD." Hieruit blijkt dat het bepalen van de kwaliteit van leven en dus utiliteiten erg lastig is bij een aandoening als migraine. De utiliteiten zoals gebruikt in het model lijken redelijk, maar blijven wel uiterst onzeker. Dit is ook het standpunt van NICE (UK). Het is bij een aandoening als EM uiterst lastig om kwaliteit van leven te meten. Idealiter wil het Zorginstituut dat er in kosteneffectiviteitsanalyses gebruik gemaakt wordt van EQ-5D data. Deze zijn ook gemeten in de LIBERTY studie. In de scenarioanalyses betreffende de utiliteiten is te zien dat vooral het gebruik van de geobserveerde EQ-5D waarden uit de LIBERTY studie veel invloed heeft op de ICER. Het Zorginstituut heeft deze waarden opgezocht in het model en deze utiliteiten lijken inderdaad onrealistisch hoog. Het effectverschil is daardoor kleiner en de ICER hoger. Evenals bij CM kan gesteld worden dat de EQ-5D waarden inderdaad ook lastig te meten zijn bij een episodische vorm van migraine. Er zal immers meestal gemeten worden op goede dagen, waardoor de utiliteiten onrealistisch hoog liggen [tussen 0,614 (bij 28 MMD) en 0,967 (bij 0 MMD)]. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de keuze die nu gemaakt is voor de base-case analyse. De waarde van deze parameter blijft echter uiterst onzeker.

2.3.4

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen drie kostencategorieën worden onderscheiden: kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie, en kosten in andere sectoren.

De registratiehouders hebben kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is onder andere data gebruikt uit de My Migraine Voice survey.^[25] Dit is een *cross-sectional global study* over ziektelast bij volwassenen met migraine bij wie profylactische behandelingen hebben gefaald. De deelnemers zijn geïncludeerd van september 2017 tot februari 2018 in 31 landen in Noord Amerika, Zuid Amerika, Europa, het Midden-Oosten, Noord Afrika en de Aziatisch Pacific regio. Data werd verzameld met een online platform. Er werden vragen gesteld over sociaal demografische factoren, medische historie, kwaliteit van leven, impact op dagelijkse activiteiten, behandelingen en ervaringen en zorggebruik. Voor gebruik in dit dossier hebben de registratiehouders alle Nederlandse patiënten geselecteerd (n=340). Van deze patiënten hadden er 265 EM en 75 CM. Alleen de data van de patiënten met EM werden gebruikt in deze beoordeling. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2021.

Kosten binnen de gezondheidszorg

In de categorie 'kosten binnen de gezondheidszorg' vallen twee soorten kosten. De

eerste soort kosten bestaat uit alle zorgkosten, die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie vallen ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Als een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar ook kosten die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse. In deze kosteneffectiviteitsanalyse zijn deze zorgkosten in gewonnen levensjaren niet meegenomen, omdat de interventie niet levensverlengend is en de aandoening migraine geen invloed heeft op mortaliteit. Het Zorginstituut is het ermee eens om deze indirecte medische kosten niet mee te nemen bij deze aandoening en behandeling.

De medicatiekosten per vier weken bedragen €450 voor erenumab, €415 voor galcanezumab, en €462 voor fremanezumab.^[26] Er wordt aangenomen dat elk middel een marktaandeel heeft van 33,3%, waarmee de gemiddelde prijs van s.c. CGRP-mAbs komt op €443 per vier weken. De kosten per cyclus van 12 weken zijn dan €1.329. Er worden eenmalig kosten berekend van €150 (i.e. 33.3% van €450) voor de oplaaddosis van galcanezumab. Verder werd eenmalig de kosten van €7,14 meegenomen voor het trainen van de patiënten om te oefenen met injecteren.

De andere zorgkosten bestaan uit ziekenhuisopnames, spoedeisende hulp, huisarts bezoeken, consulteren van praktijkondersteuners, bezoeken van neurologen, fysiotherapie, het gebruik van triptanen en andere medicatie. Gegevens over ziekenhuisopnames en consulten komen uit de My Migraine Voice survey. In tabel 15 staat het aangenomen zorggebruik uitgesplitst naar vijf MMD categorieën. Het gebruik van triptanen en andere medicijnen is gebaseerd op regressie analyses van de STRIVE^[14] en 2012029529 studies. De eenheidskosten zijn gebaseerd op de Nederlandse Kostenhandleiding en op www.medicijnkosten.nl. In tabel 16 staan de totale zorgkosten per MMD.

Tabel 15: Kosten binnen de gezondheidszorg (Bron: kostenhandleiding en Migraine Voice Survey)

| | Kosten per eenheid | Zorggebruik | | | | |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|----------|------------------------|------------------------|
| | | 0 MMDs ^a | 1-3 MMDs ^a | 4-7 MMDs | 8-14 MMDs ^b | =>15 MMDs ^c |
| Hospitalizations | €528,68 | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 0.11 | 0.34 |
| Emergency room visits | €287,66 | 0.07 | 0.07 | 0.07 | 0.11 | 0.31 |
| General practitioner visits | €36,65 | 0.87 | 0.87 | 0.87 | 0.65 | 1.83 |
| Nurse practitioner visits | €18,88 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.06 | 0.37 |
| Neurologist visits | €109,96 | 0.28 | 0.28 | 0.28 | 0.39 | 1.19 |
| Physiotherapist visits | €36,65 | 0.48 | 0.48 | 0.48 | 0.56 | 0.76 |

Abbreviations MMD. monthly migraine day.

a Set equal to 4-7 MMDs, because a lack of data for the category 0-3 MMDs.

b Derived from patients with either EM or CM.

c Derived from patients with CM.

Patiënt- en familiekosten

Patiënt- en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. Deze kosten zijn ook meegenomen in het model. Informele zorgkosten zijn geschat door eerst de proportie van patiënten te bepalen, die informele zorg nodig had. Op basis van de My Migraine Voice survey wordt gesteld dat dit 54% is. In de survey was er een specifieke vraag over het gebruik van informele zorg. Vervolgens werd de hoeveelheid informele zorg, die deze patiënten ontvangen, door klinische experts geschat op 1,3 uur informele zorg voor elke MMD. Kosten van informele zorg bedragen €15,55 per uur.

Reiskosten die gerelateerd zijn aan de zorg voor deze patiënten worden meegenomen in de base case analyse. De gemiddelde afstand tot het ziekenhuis en de huisarts werd gebaseerd op de schattingen in de Kostenhandleiding. Reiskosten bedragen €0,19 per kilometer.

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. In de base case analyse zijn productiviteitskosten meegenomen door zowel absentisme als presenteïsme te bepalen.

Absenteïsme wordt in de base case analyse geschat op basis van de My Migraine Voice survey. Hierin werd tijdens een periode van 7 dagen bekeken hoeveel uur er gewerkt werd. Vervolgens werden door de registratiehouders de verloren werkdagen per MMD categorie geschat met behulp van een regressiemodel. Dit werd gedaan met een gamma model met MMD als enige voorspellende variabele. Voor het schatten van de regressiemodellen voor absentisme is een OLS model en een GLM model (gamma, log link) getest. Het GLM model bleek de beste fit van beide modellen te hebben. Uit het gammamodel volgen de volgende schattingen voor volume van absentisme: Intercept=0,283 en MMD frequentie= 0,086.

Aangenomen wordt verder dat een werkdag bestaat uit 7,2 uur en dat in Nederland 59% van de migrainepatiënten betaald werk heeft (My Migraine Voice Survey). Tenslotte werd dit geëxtrapoleerd naar de 12-weeken cyclus. Op basis van het voorgaande kan bijvoorbeeld de hoeveelheid verloren werkdagen per cyclus voor een patiënt met 7 MMD als volgt worden berekend: $EXP(0,283+(0,086 \times 7)) \times 7,2 = 17,2$ uren afwezig van werk per maand. Vervolgens wordt data als volgt omgerekend naar de 12-weekse cyclus: $17,2 \text{ uur} \times 12 \text{ maanden} = 206,5$ uren per jaar en $206,5 \times 12/52 = 47,7$ uren afwezigheid van werk per 12-weekse cyclus. Als er uitgegaan wordt dat slechts 59% van de migrainepatiënten werkt dan resulteert dat in 28,11 uren afwezigheid gedurende 12 weken van migrainepatiënten met 7 MMD. Op deze manier zijn de uren afwezigheid van werk berekend voor elke MMD categorie. Er wordt vervolgens gerekend met een gemiddeld uurloon van €36,92 (bron: Kostenhandleiding, en gecorrigeerd voor geslacht en inflatie) en dan resulteren kosten door afwezigheid van werk bij patiënten met 7 MMD van $28,11 \times €36,92 = € 1.038$ (verschil met bedrag in tabel komt door afrondingen). Zoals in tabel 16 is af te lezen varieert dat van 15,58 uur (MMD0) tot 73,11 uur (MMD18) afwezigheid van werk per 12-weekse cyclus. In tabel 16 staan alle uren afwezigheid van werk per MMD categorie weergegeven (kolom 2) en de kosten die daarmee gepaard gaan (kolom 3).

Tabel 16: Productiviteitskosten per MMD categorie

| MMDs | Uren afwezig van werk (absentisme) per cyclus | Kosten door absentie | Niet productieve dagen op het werk per cyclus | Kosten presenteïsmen | Totale productiviteitskosten |
|------|---|----------------------|---|----------------------|------------------------------|
| 0 | 15.58 | €575.09 | 1.22 | €125.70 | €700.79 |
| 1 | 16.97 | €626.67 | 2.07 | €212.82 | €839.48 |
| 2 | 18.50 | €682.88 | 2.92 | €299.94 | €982.80 |
| 3 | 20.16 | €744.13 | 3.76 | €387.05 | €1,131.17 |
| 4 | 21.96 | €810.87 | 4.61 | €474.17 | €1,285.02 |
| 5 | 23.93 | €883.60 | 5.46 | €561.28 | €1,444.87 |
| 6 | 26.08 | €962.86 | 6.31 | €648.40 | €1,611.23 |
| 7 | 28.42 | €1,049.22 | 7.15 | €735.52 | €1,784.71 |
| 8 | 30.97 | €1,143.33 | 8.00 | €822.63 | €1,965.93 |
| 9 | 33.75 | €1,245.88 | 8.85 | €909.75 | €2,155.59 |
| 10 | 36.77 | €1,357.62 | 9.70 | €996.86 | €2,354.45 |
| 11 | 40.07 | €1,479.39 | 10.54 | €1,083.98 | €2,563.34 |
| 12 | 43.66 | €1,612.09 | 11.39 | €1,171.10 | €2,783.14 |
| 13 | 47.58 | €1,756.68 | 12.24 | €1,258.21 | €3,014.85 |
| 14 | 51.85 | €1,914.25 | 13.09 | €1,345.33 | €3,259.53 |
| 15 | 56.50 | €2,085.94 | 13.93 | €1,432.44 | €3,518.34 |
| 16 | 61.57 | €2,273.04 | 14.78 | €1,519.56 | €3,792.55 |
| 17 | 67.09 | €2,476.92 | 15.63 | €1,606.68 | €4,083.54 |
| 18 | 73.11 | €2,699.08 | 16.47 | €1,693.79 | €4,392.81 |
| 19 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 20 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 21 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 22 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 23 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 24 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 25 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 26 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 27 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |
| 28 | 0.00 | €0.00 | 0.00 | €0.00 | €0.00 |

Presenteïsmen (dus de kosten door minder productiviteit tijdens het werk) werd niet gemeten in de My Migraine Voice survey en is daarom geschat op basis van de Migraine Disability Assessment (MIDAS) vragenlijst (versie 2.1) van de STRIVE studie en Studie 20120295. Deze laatste studie bevat enkel CM patiënten maar deze patiënten konden volgens de registratiehouders niet geëxcludeerd worden uit de MIDAS analyse. Er wordt daarom aangenomen dat de mate van presenteïsmen op een migrainedag niet verschilt tussen EM- en CM-patiënten. Het Zorginstituut betwijfelt of dit echt zo is. Een CM patiënt is wellicht vermoeider en zieker op een dag, als deze al veel van deze dagen achter de rug heeft in een maand en voorgaande maanden. Dat is heel anders dan bij EM waar het aantal MMD meestal lager is. Dan heeft de patiënt immers weer wat meer kunnen opladen. Het Zorginstituut heeft de registratiehouders verzocht deze aanname beter te onderbouwen en te laten valideren door Nederlandse klinische experts. Verder dienden zij aan te geven om hoeveel patiënten met CM het ging in de MIDAS analyse en om hoeveel patiënten met EM.

In tabel 16 staan de geschatte dagen weergegeven dat patiënten minder productief waren per MMD categorie (kolom 4) en de kosten die daarmee gepaard gaan (kolom

5). Net als bij absentieïsme werd ook bij presenteïsme de hoeveelheid verloren werkuren bepaald op basis van een regressiemodel. Voor presenteïsme zijn geen alternatieve modellen getest door de registratiehouders. Uit het regressiemodel volgen de volgende schattingen voor volume van presenteïsme: Intercept=0,41 en MMD frequentie= 0,28. In de STRIVE studie is niet gemeten hoeveel mensen nog werkten. In de LIBERTY studie was dit 76,1%. Om de kosten van presenteïsme om te zetten naar de Nederlandse situatie is de correctiefactor 58,9/76,1 gebruikt. De vraagstelling in de MIDAS vragenlijst die is gebruikt om presenteïsme te meten is: *"How many days in the last 3 months was your productivity at work or school reduced by half or more by your headaches? (Do not include days you counted in question 1 where you missed work or school)"*. Meer specifieke data over verminderde productiviteit zijn volgens de registratiehouders niet beschikbaar. Uitgaande van de vraagstelling in MIDAS is op alle gerapporteerde dagen met productieverlies dus sprake van minimaal 50% productieverlies, maar het gemiddelde productieverlies op die dagen zal hoogstwaarschijnlijk groter zijn. Daarom is in de modellering aangenomen dat productiviteitsverliezen op een dag van verminderde productiviteit 50% is. Uit de data voor Nederlandse patiënten in de My Migraine Voice survey bleek dat verminderde productiviteit op een werkdag door migraine gemiddeld 49% was. Deze bron is gebruikt als verdere validatie van de onderbouwing voor een productieverlies van 50%. De My Migraine Voice survey bevatte echter geen informatie over het aantal dagen van verminderde productiviteit. Het was daarom niet mogelijk om presenteïsme uitsluitend op basis van data uit de My Migraine Voice survey te bepalen. Tenslotte komt de aanname van 50% productieverlies overeen met de aanname zoals gebruikt in het dossier voor CM.

Aangenomen wordt dat een werkdag 7,2 uur duurt. Presenteïsme is dan als volgt berekend in het model bij bijvoorbeeld de patiënten met 7 MMD: $(0,41 + (0,28 \times 7)) \times 3 = 7,15$ dagen minder productief op het werk per 12-weekse cyclus. De registratiehouders gaan er in de kosten vanuit dat 50% minder gewerkt wordt op een migrainedag en verwerken dat in het uurloon, want ze gaan nu uit van $50\% \times 7,2 \times \text{€}36,92 = \text{€}132,90$ per dag. Er vervolgens rekening mee houdend dat slechts 58,9/76,1% werkt, resulteert dat bij patiënten met 7 MMD in kosten door presenteïsme van circa €732 per 12-weekse cyclus.

In tabel 16 staan alle niet productieve dagen per MMD categorie. Het Zorginstituut heeft deze tabel aangepast naar de dagen zoals vermeld in het FE model. De uren, die de registratiehouders in de tabel in hun dossier gebruikten, kon het Zorginstituut niet als zodanig in het model terugvinden. Het vermoeden is dat de registratiehouders het aantal uren aangeven die ze berekenden door de niet productieve dagen te vermenigvuldigen met 58,9/76,1 om tot het aantal uren niet productief te komen, maar dat is voor het Zorginstituut niet zeker. De dagen die nu in de tabel staan zijn de dagen waarmee in het model gerekend is. In eerste instantie lijkt daarin niet te zijn meegenomen dat de patiënten op die dagen 50% minder productief zijn. Het lijkt er echter op dat die 50% wel is verwerkt in de arbeidskosten per patiënt per dag.

Migraine is een aandoening met vaak korte periodes van productiviteitsverlies. Volgens door de registratiehouders geconsulteerde klinische experts komt er echter een moment dat patiënten niet meer kunnen werken. Ze geven aan dat dat vanaf ongeveer 18,1 MMD het geval is. Omdat in deze beoordeling alleen gekeken wordt naar de patiënten met EM (≤ 15 MMD) kan ervan uitgegaan worden dat er geen patiënten compleet arbeidsongeschikt zullen zijn. Verder wordt in het model aangenomen dat mensen werken tot 67 jaar, de pensioenleeftijd in Nederland. De waardering van de productiviteitsverliezen zijn gebaseerd op de Kostenhandleiding. Alle kosten per uur zijn gecorrigeerd voor geslacht.

Discussie kosten

Productiviteitskosten: De schatting van de productiviteitskosten is niet voldoende transparant. Het is niet duidelijk hoe goed de fit van het gamma model was voor de schatting van presenteïsme. Er zijn namelijk geen alternatieve modellen gefit en getest, en van het model dat gebruikt is, is niet inzichtelijk gemaakt hoe goed dit model fit op de gebruikte data. Verder is ook de fit voor de schatting van absentieïsme slechts beperkt inzichtelijk gemaakt. Beide schattingen (absentieïsme en presenteïsme) hadden beter onderbouwd kunnen en moeten worden. Nu zijn deze (bij EM zeer cruciale) inputdata nog uiterst onzeker en onvoldoende onderbouwd.

Het Zorginstituut heeft daarnaast weinig vertrouwen in de validiteit van de productiviteitsdata, die worden gebruikt in het model. Als de gemiste werkdagen per MMD categorie uit tabel 16 naast de inputwaarden van het CM model worden gelegd (zie tabel 10 van het FE-rapport van het Zorginstituut bij CM; april 2021) dan vallen de grote verschillen op tussen gemiste werkdagen zoals gebruikt bij EM en bij CM. Bij 18 MMD wordt in het CM model bijvoorbeeld aangenomen dat er 1,86 dagen afwezigheid is in 4 weken. In het EM-model zijn dat 3,3 dagen (→ 73 uren/7,2 uren= 10 dagen in 12 weken, dus 3,3 dagen in 4 weken). Dat is veel meer dan de 1,86 dagen, zoals aangenomen bij CM. Hetzelfde geldt voor alle andere MMD categorieën: het aantal dagen afwezigheid bij CM is structureel lager dan bij EM. Dit vindt het Zorginstituut onwaarschijnlijk. Deze observatie wekt gerede twijfel over de validiteit van de productiviteitsdata, zoals gebruikt in het EM model.

Het Zorginstituut heeft de registratiehouders verder ook verzocht om expliciet te bevestigen of/dat de geschatte parameters in het gamma-regressiemodel verdisconteren dat: 1. MMDs zowel met werkdagen als met dagen vrije tijd/vakantie kunnen overlappen, en in het laatste geval niet tot formele productiviteitsverliezen leiden; 2. vanwege parttime werk het gemiddelde aantal verloren werkuren op een door migraine niet-gewerkte werkdag niet 7,2 uur bedraagt. Het lijkt er nu op dat geen rekening is gehouden met patiënten, die parttime werken. Dan kunnen de migraine-episodes ook op niet-werkdagen vallen; 3. In hoeverre in de voorgaande context (aantoonbaar) rekening is gehouden met productie-elasticiteit van arbeid? Als productie-elasticiteit van arbeid aantoonbaar is, dient deze elasticiteit verwerkt te worden in het regressiemodel (met toelichting hoe dit gedaan is). De registratiehouders hebben hier als volgt op gereageerd:

1. In de vraagstelling wordt gesproken van 'verloren werkdagen'. Er is in de analyse dus geen overlap met vrije dagen.

2. Parttime werk kan betekenen dat patiënten 1) minder dagen werken (e.g., 4-daagse werkweek in plaats van een 5-daagse werkweek), 2) minder uren per werkdag werken (e.g., 6 uur per dag in plaats van 8 uur per dag) of 3) een combinatie van beide. Met de eerste vorm van parttime werk is rekening gehouden door in de vraagstelling te spreken van 'verloren werkdagen'. Er is geen informatie beschikbaar over het aantal uren per werkdag. In het model is gebruikt gemaakt van een werkdag van 7,2 uur en niet van een werkdag van 8 uur. Indien in het model een werkdag van 6 uur wordt gebruikt, heeft dit een effect op de ICER. Deze gaat omhoog naar €17,849/QALY. Dit wordt veroorzaakt door een kleinere besparing op productiviteitsverliezen. Deze observatie illustreert glashelder hoe kwantitatief gevoelig de resultaten zijn voor alternatieve schattingen van productiviteitsverlies.

3. In de waardering van de productieverliezen is gebruik gemaakt van de kostprijzen uit de kostenhandleiding. In deze kostprijzen is reeds een correctie toegepast voor productie-elasticiteit. Er is geen data beschikbaar over een hogere of lagere elasticiteit voor migrainepatiënten dan voor andere werkenden. De registratiehouders achten een extracorrectie in het model daarom niet wenselijk. De aanname, dat de mate van presenteïsme tussen EM- en CM-patiënten gelijk is, hadden de registratiehouders beter kunnen en moeten onderbouwen. Ook hadden

zij inzichtelijk kunnen en moeten maken om hoeveel EM-patiënten het ging in de MIDAS analyse en om hoeveel CM-patiënten. Deze punten hebben de registratiehouders niet geadresseerd.

2.3.5

Modelaannames

Tabel 17 geeft de aannames weerzoals gerapporteerd door de registratiehouders, en of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 17: Overzicht van gedane aannames

| | Assumption (incl source) | Scenario (incl source) |
|----|---|--|
| | General | |
| 1 | Time horizon: 25 years (clinical experts) | 10-years Lifetime |
| 2 | Discount rates: 4% for costs and 1.5% for effects (Dutch health economic guideline ²¹) | No discounting of costs No discounting of effects |
| 3 | Societal perspective (Dutch health economic guideline) | Health care perspective |
| | Patient characteristics | |
| 4 | Percentage female patients: 74% (Clinical experts) | 86.7% of patients is female (i.e., proportion of female patients in phase 3 studies) |
| 5 | Mean age: 38.3 years (Clinical experts) | Age of the patients is 44.4 years (i.e., mean age in the phase 3 studies) |
| | Positive discontinuation | |
| 6 | Positive discontinuation is switched off (Clinical experts) | - Inclusion of the 'positive discontinuation' state - Switch to 12-week placebo MMDs - Inclusion of the 'positive discontinuation' state - Equal to on-treatment MMDs |
| | Survival | |
| 7 | No relation between migraine and mortality (i.e., background mortality only) (Schürks et al. ⁵ and Rohmann et al. ⁶) | No scenario applied |
| | Adverse events | |
| 8 | AEs leading to discontinuation of treatment (Clinical experts) | No scenario applied |
| 9 | After discontinuation, the number of MMDs rebound to baseline MMDs | No scenario applied |
| | Utilities | |
| 10 | Gillard HIT-6 mapping - NL transformed | -Observed EQ-5D-5L utilities from LIBERTY - Dutch tariff (Dutch health economic guideline recommendation) - Gillard MSQ mapping - NL transformed (alternative 2) - Utility values used in the pharmacoeconomic dossier for patients with CM (alternative 3) - Gillard observed EQ-5D values - Interpolated and NL transformed (alternative 4) |
| 11 | No AE-related disutilities | Inclusion of AE-related disutilities |
| | Non-response | |
| 12 | Treatment for patients that do not attain 50% reduction after 12 weeks in MMDs is discontinued (Clinical experts) | |
| 13 | After discontinuation, the number of MMDs rebound to baseline MMDs | -12-week placebo responder MMDs in case of negative discontinuation (except for non-responders) -12-week placebo responder MMDs in case of negative discontinuation (except for non-responders) and reduction in MMDs for CGRP-inhibitor non-responders |

| | | |
|----|---|---|
| | | - Het aantal MMDs voor de non-responders groep met CGRP-mAbs is gelijk aan het aantal MMDs voor de gehele placebogroep. |
| | Response | |
| 14 | Responders in placebo groep laten lagere MMD reductie zien dan de CGRP-mAbs responders | Een grotere MMD reductie voor responders in de placebo wordt gebruikt (door het gemiddelde effect van de responders in beide armen te gebruiken). |
| | Medication costs | |
| 15 | The price of a CGRP-inhibitor was calculated using a weighted average of the subcutaneous CGRP-inhibitors, taking into account differences in administration frequency and 1/3 market share for each CGRP-inhibitor (Treatment prescribing information) | No scenario applied |
| 16 | Costs of initiation consist of 0.25 hours of training by a nurse (Clinical experts) | No scenario applied |
| | Informal care costs | |
| 17 | A total of 54% of patients receive informal care (My Migraine Voice survey) | -35% of the patients receiving informal care (as reported by the clinical experts) - Exclusion of informal care costs |
| 18 | Patients that receive informal care, receive 1 hour of care per MMD (Clinical experts) | -Exclusion of informal care costs |
| | Productivity costs | |
| 19 | Absenteeism is based on the My Migraine Voice survey (kosten van absenteïsme gebaseerd op een regressie model met MMDs als verklarende variabele). | -MIDAS regression estimates (STRIVE) - WPAI regression estimates (LIBERTY) - Absenteeism as observed in the My Migraine Voice survey (de geobserveerde gegevens uit de My Migraine Voice survey zijn gebruikt (per MMD klasse). |
| 20 | Presenteïsme is based on the MIDAS questionnaire (STRIVE and Study 20120295) | De scenario's zoals gespecificeerd voor absenteïsme zijn niet gedraaid voor presenteïsme wegens gebrek aan data. |
| 21 | Presenteïsme bij EM patiënten is niet verschillend van die van CM patiënten (toevoeging ZIN) | Geen scenario uitgevoerd |
| 22 | Patients with ≥ 18.1 MMDs do not incur productivity costs (Clinical experts) | Exclusion of productivity costs |

2.4 Validatie

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

De registratiehouders geven aan dat het model is gebaseerd op een FE model, dat in 2018 bij het Zorginstituut is ingediend voor de vergoedingsaanvraag voor erenumab. Voor dat dossier zijn toen 6 klinische experts via telefonische interviews (16 vragen) bevraagd over verschillende modelaannames zoals de demografische gegevens van Nederlandse migrainepatiënten, de behandeling van migraine, de modelstructuur en de aannames over de extrapolatie na de studieperiode. De registratiehouders geven terecht aan dat deze antwoorden van de klinische experts al gedateerd zijn en er daarom in 2022 nog een tweede gezamenlijk interview geweest is met 4 klinische experts. Tijdens dit interview werd nogmaals aandacht gevraagd voor verschillende modelaannames. Alle vragen en antwoorden zijn toegevoegd aan het technisch rapport van iMTA.

Verder hebben de registratiehouders het model ook vergeleken met andere gepubliceerde KE modellen. Zie ook paragraaf 1.5 voor meer informatie.

2.4.2 *Validatie van de input data*
Zie hiervoor paragraaf 2.4.1.

2.4.3 *Technische validatie*
iMTA heeft het model gecontroleerd door een input check van alle parameters en de PSA code.

2.4.4 *Output validatie*
De modeluitkomsten zijn vergeleken met de uitkomsten van andere gepubliceerde modellen.

2.5 **Gevoeligheids- en scenarioanalyses**

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*
De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Veel waarden zijn gebaseerd op basis van de input van klinische experts. Bij andere parameters werd $\pm 20\%$ of $\pm 10\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was. Als range voor de leeftijd is $\pm 10\%$ gebruikt omdat hier rekening gehouden moet worden met de leeftijd waarop de menopauze plaatsvindt. Bij het aantal baseline MMDs is $\pm 10\%$ aangehouden om geen negatieve waarden te krijgen.

2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*
De registratiehouders geven aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1.000 Monte Carlo simulaties gerund. De resultaten zijn geplot in een cost-effectiveness plane (CE-plane). En van deze resultaten kon een cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) worden geschat.

2.5.3 *Scenarioanalyses*
In de tabel met de aannames (paragraaf 2.3.4) staan alle door de registratiehouders uitgevoerde scenarioanalyses beschreven.

Discussie gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut miste een gevoeligheidsanalyse van het 95% BI van het RR op response van de s.c. CGRP-mAbs. Voor de meeste variabelen in de deterministische gevoeligheidsanalyse is gebruik gemaakt van een 20% variatie op de base-case waarde. Dit geldt ook voor de kans op respons voor de groep van CGRP-remmers. De base-case waarde voor deze variabele was 0,399, waardoor de 20% variatie resulteerde in een ondergrens van 0,319 en een bovengrens van 0,479. Op verzoek van het Zorginstituut hebben de registratiehouders ook onderzocht welke invloed het gebruik van het 95% betrouwbaarheidsinterval (in plaats van de 20% variatie) heeft op de ICER (een ondergrens van 0,315 en een bovengrens van 0,507). Het verschil in impact ten opzichte van de 20% variatie is minimaal.

Het was niet duidelijk voor het Zorginstituut hoe de registratiehouders aan de base case waarden komen in de tabel in bijlage 2 betreffende de Number of MMDs (9,332 baseline MMDs, 2,923 reduction MMDs CGRP en 0,437 reduction in MMDs placebo). Dit zijn andere waarden dan die eerder zijn gepresenteerd als resultaat uit de meta-

analyse en die zijn gebruikt in het model (respectievelijk 9,17; 2,79 en 0,38). De registratiehouders hebben aangegeven dat deze waarden in bijlage 2 inderdaad niet correct zijn, en dat in het model de correcte getallen zijn gebruikt: 9,170 voor het aantal MMDs op baseline, -2,792 voor de reductie in het aantal MMDs voor de groep van CGRP-remmers en -0,376 voor de reductie in het aantal MMDs voor de placebo groep. De resultaten zijn dan ook correct weergegeven volgens hen. Het Zorginstituut heeft de tabel in bijlage 2 naast de modelinput waarden gelegd en de andere waarden lijken wel overeen te komen.

Verder wilde het Zorginstituut dat de range van variatie breder werd gemaakt. Als laagste waarde van reduction MMDs bij s.c. CGRP-mAbs zou 1,8 (laagste gemiddelde waarde uit de klinische studies, LIBERTY in dit geval) gebruikt moeten worden; en als hoogste waarde 3,8 (hoogste gemiddelde waarde, FOCUS studie). Dit om de onzekerheid rond het effect van behandeling met s.c. CGRP-mAbs inzichtelijker te maken. De registratiehouders zijn niet op dit verzoek ingegaan, omdat ze vinden dat het selecteren van studies als effectinput in strijd is met de groepsbeoordeling (dus aangenomen gelijk effect van de drie middelen). Het Zorginstituut blijft van mening dat ook in de modellering van een groepsbeoordeling er onzekerheid kan bestaan in de langetermijneffectiviteit en dat het methodologisch heel correct en standaard is om dit inzichtelijk te maken middels een range van parameters. Andersom kan er immers ook geredeneerd worden dat juist een studie representatief kan zijn bij de beoordeling van drie middelen, als uitgegaan wordt van gelijke effectiviteit.

Zoals al in de paragraaf over de PICOT beschreven, heeft het Zorginstituut de registratiehouders verzocht om middels een extra scenarioanalyse te laten zien wat de invloed is op de kosteneffectiviteit als de STRIVE en EVOLVE studies buiten beschouwing worden gelaten zoals dat ook in de hoofdanalyse van de FT beoordeling is gedaan. Dit hebben de registratiehouders gedaan. Uit de analyse blijkt dat de kosteneffectiviteit dan gunstiger wordt (lagere ICER).

Zoals eerder aangegeven moet gesteld worden dat in de RCT's met s.c. CGRP-mAbs uitkomsten of gegevens ontbreken over een vermindering van tenminste 50% in aantal migrainedagen of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. Het Zorginstituut heeft de registratiehouders diverse malen verzocht om de impact van deze andere klinische relevantiegrens op de KEA inzichtelijk te maken in een extra scenarioanalyse. De registratiehouders hebben dit niet gedaan. Enerzijds omdat hier geen data over zijn en anderzijds omdat ze vinden dat hier uitgegaan moet worden van de klinische relevantiegrens zoals bekeken in de klinische studies en niet op basis van gepast gebruik afspraken. Het Zorginstituut vindt evenwel dat de kosteneffectiviteit altijd moet (kunnen) worden geschat voor een zo realistisch mogelijke klinische praktijksituatie.

2.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van s.c. CGRP-mAbs bij EM patiënten. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten; beide in geld uitgedrukt.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

3.1 Ziektelast

Om tot een voor deze aandoening relevante referentiewaarde te komen is met behulp van de proportional shortfall methode door de registratiehouders een berekening gemaakt van de ziektelast (Tabel 18) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,1 en 0,4 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 18: Berekening ziektelast van therapieresistente EM bij volwassenen na falen op behandeling met de in de huidige richtlijn genoemde 5 categorieën van migraineprophylactica.

| | |
|--|-------------|
| Resterende QALYs met standaard behandeling | 32,63 |
| QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) | 38,52 |
| Absoluut QALY verlies (fair innings) | 5,89 |
| Proportional shortfall | 0,15 |

Voor de berekening van ziektelast is gebruik gemaakt van de iDBC (<https://www.imta.nl/tools/idbc/>). Om een vergelijking te kunnen maken met de QALYs in de algemene bevolking, zijn niet-verdisconteerde QALY-schattingen voor de vergelijkende arm bij een levenslange tijdshorizon nodig als input. Om deze uit het model te verkrijgen, is dus zowel de tijdshorizon aangepast (naar levenslang) als de discount rate op 0% gezet. De output van de PSA is gebruikt als input voor de iDBC, om zodoende onzekerheid zoals geobserveerd in het model mee te nemen.

De registratiehouders en de patiëntenvereniging zijn het niet eens met een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY. Zij vinden de aandoening bij deze bijna 'uitbehandelde' patiënten³ dermate ernstig dat een referentiewaarde van €50.000 per QALY meer relevant is. Ze geven daarvoor de volgende argumenten:

- De klinische onderzoeken, waarop het kosteneffectiviteitsmodel gebaseerd is, weerspiegelen niet volledig de patiënten waarvoor de s.c. CGRP-mAbs in aanmerking zullen komen. Deze onderzoeken zijn gebaseerd op patiënten die 2 tot 4 gefaalde behandelingen hebben gehad. In Nederland zullen alleen patiënten in aanmerking komen die op 5 eerdere behandelingen gefaald hebben. Deze zullen volgens de registratiehouders dus zeker zijn en dus een hogere ziektelast hebben. Om dit argument kracht bij te zetten hebben de registratiehouders een extra literatuurstudie gedaan om inzicht te geven in de extra ziektelast door het falen van eerdere behandelingen bij patiënten met EM. Hieruit resulteren twee publicaties. Martelletti et al. beschrijven dat een groter deel van de deelnemers met ≥ 2 gefaalde behandelingen een negatievere impact beschreef op het dagelijks functioneren dan de overall migraine populatie. Pozo-Rosich et al. onderzochten of patiënten met meer gefaalde behandelingen een grotere ziektelast ervoeren. Uit deze studie bleek dat bij EM-patiënten meer gefaalde behandelingen geassocieerd waren met meer problemen bij het uitvoeren van dagelijkse activiteit en meer pijn en

³ Het FT-rapport concludeert dat voor deze patiënten een s.c. CGRP-mAb een laatste, vergoede behandeloptie is. Hierbij vormen echter niet zozeer farmacologische als wel prijsverwegingen het uitgangspunt.

discomfort. Het Zorginstituut kan deze referenties niet nalezen omdat ze niet aan het dossier zijn toegevoegd. Ondanks een expliciet verzoek daartoe hebben de registratiehouders deze publicaties ook bij de consultatie niet aan het Zorginstituut toegestuurd. Verder lijkt het voor het Zorginstituut logisch dat bijna 'uitbehandelde' patiënten⁴ ernstiger ziek zullen zijn en dus meer ziektelast zullen ervaren. Echter vindt het Zorginstituut het opmerkelijk dat de registratiehouders enerzijds de klinische studies bruikbaar vinden als effectiviteitsinput voor het FE-model, maar anderzijds bij de bepaling van de ziektelast aangeven dat de studies blijkbaar toch andere (lees minder zieke) patiënten bevatten. Dit spreekt elkaar tegen en is volgens het Zorginstituut geen valide argument om de ziektelast te verhogen.

- Het bepalen van utiliteitswaarden voor een episodische aandoening als migraine is volgens de registratiehouders lastig en het gebruik van het Gillard HIT-6 mapping algoritme in het FE- model kent zijn tekortkomingen. Zo stellen de registratiehouders dat het niet mogelijk was (omdat het een subgroep betreft) om afzonderlijke utiliteiten te bepalen voor patiënten met en zonder behandeling. Daarom zijn de registratiehouders van mening dat het resterende aantal QALYs met standaardbehandeling overschat is en de ziektelast dus onderschat. Het Zorginstituut vindt dit zeer opmerkelijk, omdat de registratiehouders voor de bepaling van de kosteneffectiviteit de HIT-6 mapping wel voldoende vinden en voor de schatting van de ziektelast niet meer. Dat spreekt elkaar tegen. Het Zorginstituut vindt dit dan ook geen valide argument.
- De patiëntenvereniging geeft aan dat de ziektelast vrijwel altijd wordt gebaseerd op het aantal hoofdpijndagen. De ziektelast voor migrainepatiënten beperkt zich daar volgens hen echter niet toe. Ook vóór de pijnfase van een migraineaanval (prodromale fase, aura) en in de herstelfase is er sprake van (cognitieve) beperkingen die het functioneren ernstig kunnen belemmeren. Deze beperkingen worden volgens de patiëntenvereniging niet in de berekeningen door het Zorginstituut meegenomen. CGRP-remmers doen volgens hen niet alleen het aantal maandelijkse migrainedagen afnemen, maar hebben ook een gunstig effect op de kwaliteit van leven tussen aanvallen in. Het Zorginstituut had deze inbreng reeds meegewogen in zijn beoordeling van de ziektelast bij EM.
- De registratiehouders geven aan dat in meerdere overleggen met het Zorginstituut en de NVN/NHV naar voren kwam dat EM-patiënten met 8-14 hoofdpijndagen per maand dezelfde ziektelast ervaren als patiënten met CM. Omdat deze patiënten met 8-14 MMDs ook deel uitmaken van deze vergoedingsaanvraag vinden de registratiehouders de ziektelast een onderschatting. Het Zorginstituut heeft in het definitieve verslag van het vooroverleg geen tekst kunnen vinden, die deze bewering bevestigt.

In het bij dit FE-rapport behorende FT-rapport van het Zorginstituut wordt beschreven dat door de hoge prevalentie en impact op de kwaliteit van leven, migraine bij mensen onder de 50 jaar op de 3e plaats in WHO ranglijst staat van meest beperkende aandoeningen omtrent kwaliteit van leven. In het Global Burden of Disease onderzoek over 2019 staat hoofdpijn op de ranglijst voor ziektelast op de 15e plaats (voor alle leeftijden; ziektelast uitgedrukt in het aantal 'Disability Adjusted Life Years'(DALY's)). Voor de leeftijdsgroep van 25-49 jaar staat hoofdpijn in dit onderzoek uit 2019 op de 5e plaats. Migraine staat op de RIVM-ranglijst van aandoeningen op basis van ziektelast (in 2018) op de 62e plaats, waarbij de ziektelast is uitgedrukt in DALY's en 5.500 bedraagt. In een eerdere reactie bij de

⁴ Het FT-rapport concludeert dat voor deze patiënten een s.c. CGRP-mAb een laatste, vergoede behandeloptie is. Hierbij vormen echter niet zozeer farmacologische als wel prijsoverwegingen het uitgangspunt.

rapporten over CM gaf de NHV/NVN aan dat deze plaats mogelijk samenhangt met een onderschatting van de prevalentie van migraine in huisartsenregistraties. Uit diverse en ook recente publicaties in de neurologische vakliteratuur blijkt echter duidelijk dat de ziektelast van CM veel hoger is dan die van EM.²⁷⁻²⁹

Discussie ziektelast:

Het Zorginstituut is niet overtuigd van de hogere ziektelast zoals beschreven door de registratiehouders. Het Zorginstituut is van mening dat als voor de KEA bepaalde studies representatief worden geacht, dit ook het geval moet zijn voor de schatting van de ziektelast. Verder moet hierbij ook meegenomen worden dat migraine bij een deel van de patiënten enigszins verdwijnt bij het vorderen van de leeftijd, wat ook de ziektelast zal doen dalen. Dat zou ook consistent zijn met de constructie om in de BIA met positieve uitstroom van gebruikers rekening te houden binnen de totale uitstroom van jaarlijks 5%. Het Zorginstituut blijft daarom van mening dat de relevant geachte referentiewaarde bij patiënten met therapieresistente EM €20.000 per QALY is.

3.2 Incrementele en totale effecten

De registratiehouders geven aan dat behandeling met een van de s.c. CGRP-mAbs resulteert in een winst in gewonnen QALYs ten opzichte van placebo en in minder MMD (zie tabel 19).

Tabel 19: Incrementele effecten van behandeling met s.c. CGRP-mAbs versus placebo (met en zonder discontering)

| | <i>s.c. CGRP-mAbs + BSC</i> | <i>placebo + BSC</i> | <i>incrementeel</i> |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| Verdisconteerd (discontering 1,5%) | | | |
| QALYs | 15,51 | 15,25 | 0,26 |
| Niet verdisconteerd | | | |
| QALYs | 18,42 | 18,13 | 0,29 |

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met s.c. CGRP-mAbs resulteert volgens de registratiehouders in € 2.490 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 20 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Uit de tabel is af te lezen dat de hoogste kosten die gemaakt worden liggen in de kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn de kosten die ontstaan door werkverzuim als gevolg van de migraine. De verschillen tussen beide armen zijn echter niet groot.

Tabel 20: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van s.c. CGRP-mAbs versus placebo, discontering 4%

| | <i>s.c. CGRP-mAbs + BSC</i> | <i>placebo + BSC</i> | <i>incrementeel</i> |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| Kosten binnen gezondheidszorg | € 29.329 | € 12.517 | € 16.812 |
| Patiënt- en familiekosten | € 14.714 | € 16.541 | -€ 1.827 |
| Kosten in andere sectoren | € 144.309 | € 156.804 | -€ 12.495 |
| Totale kosten (verdisconteerd) | € 188.352 | € 185.862 | € 2.490 |
| Totale kosten (niet verdisconteerd) | € 289.632 | € 286.767 | €2.865 |

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De registratiehouders rapporteren de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): € 9.718 per gewonnen QALY en € 10 per gewonnen MMD ten opzichte van placebo (zie tabel 21).

Tabel 21: Incrementele kosteneffectiviteit van s.c. CGRP-mAbs versus placebo

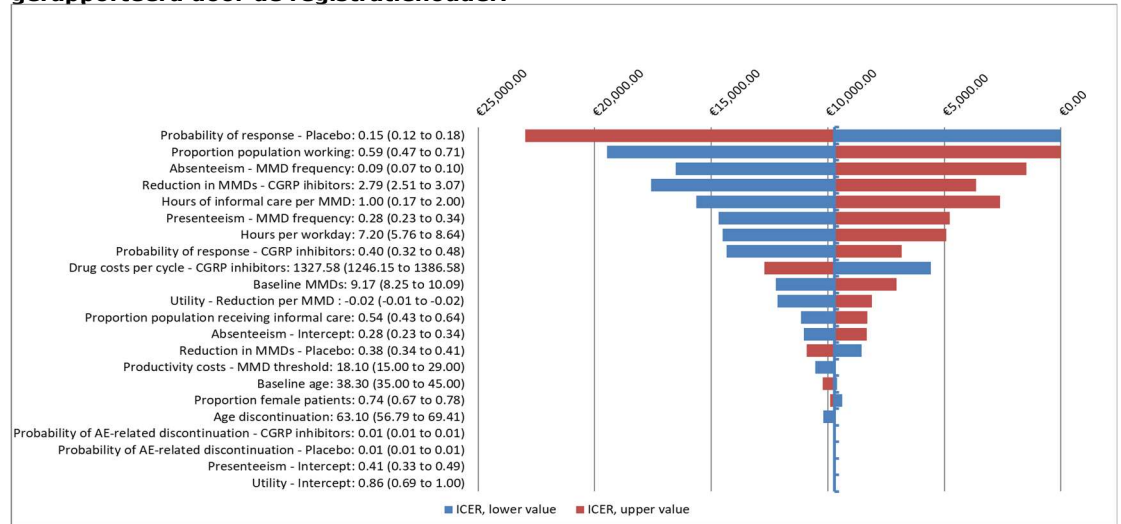
| | |
|--|-----------------------|
| Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) | € 9.718/gewonnen QALY |
|--|-----------------------|

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses*

Figuur 4 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyses weer zoals gerapporteerd door de registratiehouders. Verandering van de respons kans bij placebo heeft de grootste invloed op de ICER. Als deze verhoogd wordt van 0,15 naar 0,18, verhoogt dit de ICER al met circa €13.200 naar een ICER van €22.970 per QALY. Verder hebben de volgende parameters impact op de ICER: het percentage patiënten dat nog werkt (hoe lager dit percentage hoe hoger de ICER), de hoeveelheid werkverzuim (hoe lager het werkverzuim hoe hoger de ICER), de vermindering van MMDs in de CGRP groep (hoe lager die afname des te hoger de ICER) en de uren informele zorg (hoe lager die uren hoe hoger de ICER). Het lijkt er dus op dat vooral variatie in de effectparameters en de parameters betreffende productiviteitskosten de meeste invloed heeft op de kosteneffectiviteit.

Figuur 4: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

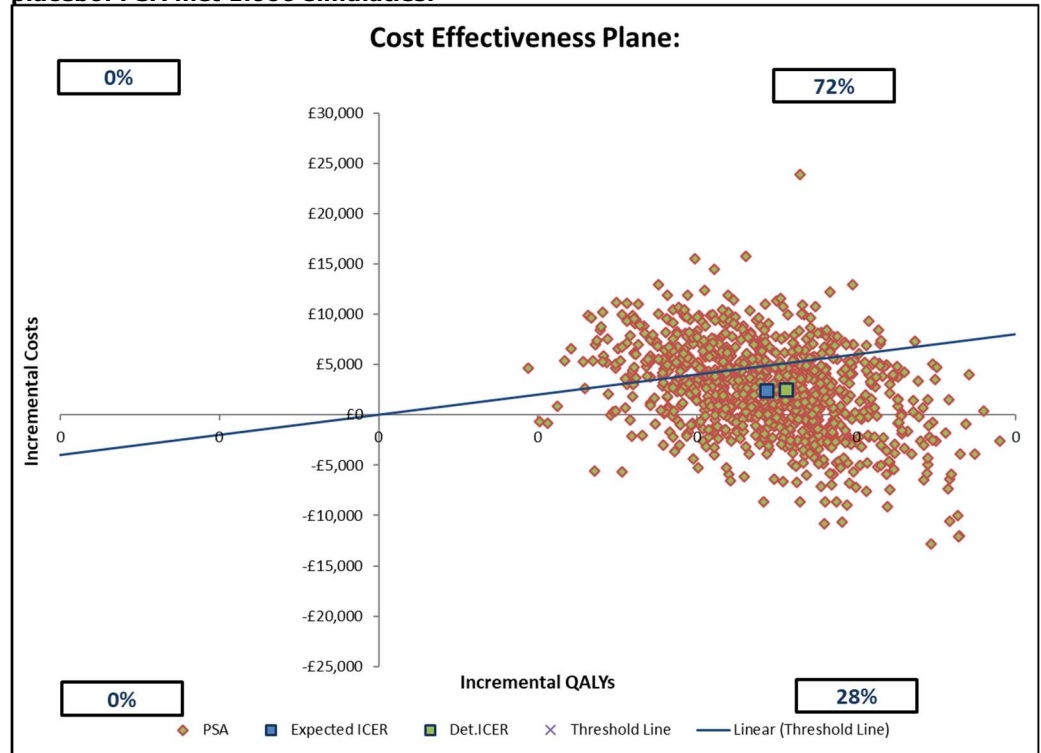


3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

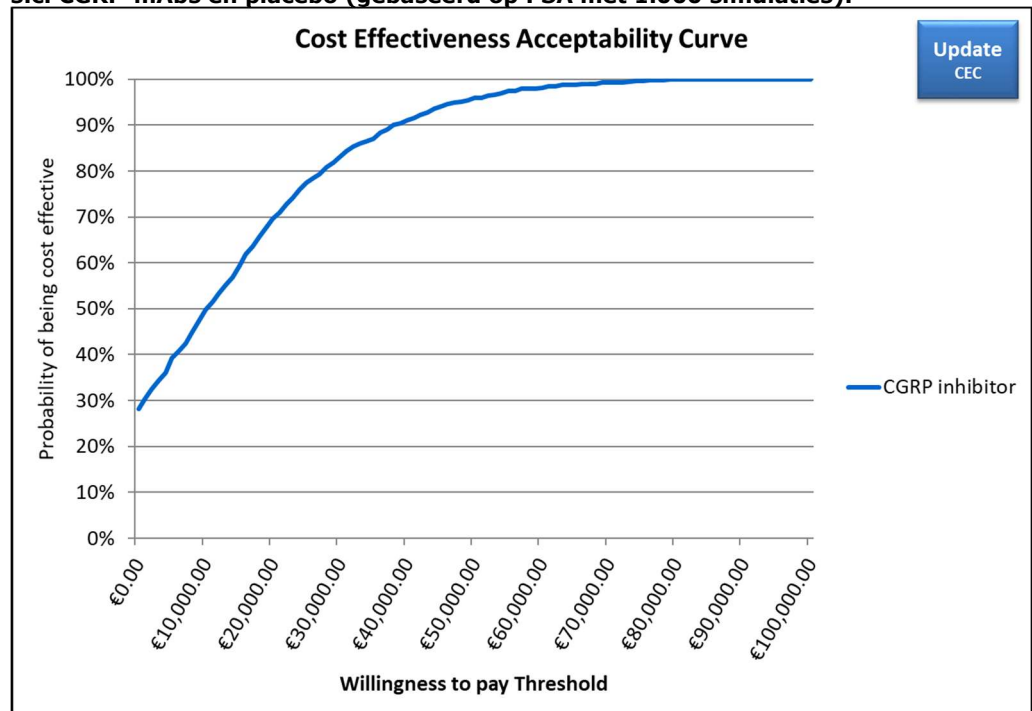
Op basis van de probabilistische gevoeligheidsanalyses concluderen de registratiehouders op basis van 1.000 simulaties dat de ICER €9.973 per QALY is. Dit verschilt vrijwel niet van de deterministische ICER.

Figuur 5 en 6 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van placebo weer. Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is de kans dat CGRP remmers kosteneffectief zijn ongeveer 70%. De registratiehouders hebben ook een PSA gedaan als een referentiewaarde van €50.000 per QALY zou worden aangenomen. In dat geval is volgens hen de kans 96% dat CGRP-remmers kosteneffectief zijn.

Figuur 5: Incrementele kosten en effecten van s.c. CGRP-mAbs ten opzichte van placebo: PSA met 1.000 simulaties.



Figuur 6: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen s.c. CGRP-mAbs en placebo (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).



3.5.3

Scenarioanalyses

In Tabel 22 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals uitgevoerd en gerapporteerd door de registratiehouders. Zoals te verwachten bij een aandoening als migraine (*invloed op kwaliteit van leven bij voornamelijk vrouwen van relatief jonge leeftijd*) heeft vooral het voorkomen van productiviteitsverlies een grote invloed op de kosteneffectiviteit. In de scenario-analyses is duidelijk te zien dat bij het achterwege laten van de productiviteitskosten, de ICER toeneemt tot circa €58.000 per QALY. Als daarnaast ook andere niet-medische kosten worden geëxcludeerd, is de ICER circa €65.000 per QALY (gezondheidszorgperspectief). Verder fluctueren de ICERs ook bij het gebruik van andere bronnen voor utiliteiten. Andere scenario's lijken afzonderlijk niet zoveel invloed te hebben.

Tabel 22: Resultaten scenarioanalyses

| Scenario | ICER CGRP-inhibitors + BSC versus placebo + BSC, € per QALY |
|---|--|
| Base case analyse | €9.718 |
| Model settings | |
| 10-year time horizon | €11,797 |
| Lifetime time horizon | €10,051 |
| Health care perspective | €65,638 |
| No discounting of costs | €11,188 |
| No discounting of effects | €8,757 |
| Efficacy parameters | |
| Patients with negative discontinuation return to MMD level of responders to placebo (except for non-responders) | €6,084 |
| Patients with negative discontinuation <i>and</i> patients without ≥50% response to CGRP-inhibitor treatment return to MMD level of responders to placebo (except for non-responders) | The group of CGRP-inhibitors dominates |
| Het aantal MMDs voor de non-responders groep met CGRP-mAbs is gelijk aan het aantal MMDs voor de gehele placebogroep | €15.634 |
| Inclusion of the 'positive discontinuation' state - Switch to 12-week placebo MMDs | The group of CGRP-inhibitors dominates |
| Inclusion of the 'positive discontinuation' state - Equal to on-treatment MMDs | The group of CGRP-inhibitors dominates |
| Een grotere MMD reductie voor responders in de placebo wordt gebruikt (door het gemiddelde effect van de responders in beide armen te gebruiken). | €21.250 |
| Reduction of negative discontinuation rate to 1,19% (assuming patients will switch between s.c. CGRP mAbs) | €7.578 |
| Exclusion of STRIVE and EVOLVE studies from the meta-analysis | €6.222 |
| Patient characteristics | |
| Age of the patients is 44.4 years (i.e., mean age in the phase 3 studies) | €10,308 |
| 86.7% of patients is female (i.e., proportion of female patients in phase 3 studies) | €10,311 |
| Utilities | |

| | |
|---|--|
| Observed EQ-5D-5L utilities from LIBERTY - Dutch tariff | €17,575 |
| Gillard MSQ mapping - NL transformed (<i>alternative 2</i>) | €9,173 |
| Utility values used in the pharmacoeconomic dossier for patients with CM (<i>alternative 3</i>) | €6,118 |
| Gillard observed EQ-5D values - Interpolated and NL transformed (<i>alternative 4</i>) | €16,412 |
| Inclusion of AE-related disutilities | €9,833 |
| Informal care costs | |
| 35% of the patients receiving informal care (as reported by the clinical experts) | €12,184 |
| Exclusion of informal care costs | €16,828 |
| Travel costs | |
| Exclusion of travel costs | €9,741 |
| Productivity costs | |
| MIDAS regression estimates | The group of CGRP-inhibitors dominates |
| WPAI regression estimates | The group of CGRP-inhibitors dominates |
| Absenteeism as observed in the My Migraine Voice survey | €3,414 |
| Exclusion of productivity costs | €58,505 |
| Een werkdag heeft 6 uur ipv 7,2 uur (vanwege parttimers) | €17,849 |

3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat de s.c. CGRP-mAbs bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY kosteneffectief zijn op basis van de analyses van de registratiehouders is 70% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor de s.c. CGRP-mAbs bedraagt de EVPI per patiënt €777. Bij een voor behandeling in aanmerking komende populatie van 4.448 patiënten, is de populatie EVPI €3,45 miljoen per jaar. In deze schatting is het effect van onzekerheden die niet zijn meegenomen in de PSA (d.w.z. onzekerheden die niet zijn onderzocht of alleen in scenarioanalyses zijn onderzocht) niet opgenomen. Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY naar verwachting een substantieel risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €20.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van s.c. CGRP-mAbs.

4 Discussie & Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft het Zorginstituut beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

1. Het door de registratiehouders vaststellen van het aantal MMDs voor responders en non-responders in de s.c. CGRP-mAbs- en placebogroepen op basis van een formule leidt volgens het Zorginstituut tot foutieve verdelingen van patiënten over aantallen MMDs voor responders en non-responders; zie paragraaf 2.3.2. voor meer gedetailleerde uitleg. Een meer accurate benadering voor het schatten van deze modelparameters zou zijn om de individuele patiëntdata (IPD) van de 3 relevante studies (FOCUS, LIBERTY en CONQUER) te poolen voorafgaand aan het rapporteren en gebruiken van de empirische verdeling van MMDs; apart voor de s.c. CGRP mAbs- en de placebopatiënten, en gestratificeerd naar response classificatie. Dus in feite tabel 13 maar dan gebaseerd op proporties daadwerkelijke patiënten in de 4 subgroepen. Volgens de registratiehouders is poolen niet mogelijk en is gebruik van IPD van één (van de 3 bovengenoemde) studie(s) om deze empirische verdeling te definiëren onwenselijk en in strijd met de groepsbeoordeling (waarin uitgegaan wordt van gelijke effectiviteit tussen de drie middelen). Om de invloed van de gebruikte verdeling van het aantal MMDs voor responders en non-responders in beide groepen enigszins inzichtelijk te maken hebben de registratiehouders verschillende scenario's uitgevoerd: 1. grotere MMD reductie voor placebo-responders en 2. lagere MMD reductie voor CGRP-mAb non-responders. In beide scenario's neemt de ICER toe. Het Zorginstituut vindt dit nog steeds een onopgelost cruciaal kritiekpunt; zeker, omdat de scenarioanalyses duidelijk laten zien hoe aannames rond de MMD-verdelingen van invloed zijn op het resultaat; zie paragraaf 2.3.2. Individuele uitkomsten uit klinische studies zijn door de registratiehouders onterecht niet ingezet om de analyses te onderbouwen, terwijl die data zeker beschikbaar zijn; want hoe moet anders een >50% vermindering in MMD op patiëntniveau worden bepaald? Het is voor het Zorginstituut daardoor nu onmogelijk om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit omdat de methodologie onnauwkeurig en onbetrouwbaar is.
2. Er is een verschil in de klinische relevantiegrens tussen de studies (*tenminste 50% vermindering in aantal migrainedagen of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over 3 maanden*) en de recente uitspraak van de NVN betreffende de gepast gebruik afspraken (*een vermindering van tenminste 50% in aantal migrainedagen of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden*). Zoals aangegeven in het FT-rapport moet gesteld worden, dat in de RCT's met s.c. CGRP-mAbs uitkomsten of gegevens ontbreken over een vermindering van tenminste 50% in aantal migrainedagen of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. De mogelijke impact van deze andere, voor Nederland nu

relevante, klinische relevantiegrens op de kosteneffectiviteit is door de registratiehouders niet inzichtelijk gemaakt, omdat zij deze wijze van rapporteren onjuist vinden en er volgens hen uitgegaan moet worden van de klinische relevantiegrens uit de studies; hoewel zij erkennen dat die niet overeenkomt met de nu in Nederland geldende gepast gebruik afspraken. Het Zorginstituut blijft echter van mening dat, omdat de gepast gebruik afspraken de werkelijke klinische praktijk in Nederland het best weerspiegelen, zij op zijn minst de invloed hiervan inzichtelijk hadden kunnen en moeten maken. Het Zorginstituut heeft reeds tijdens het vooroverleg voorafgaand aan deze beoordeling nadrukkelijk en expliciet gevraagd 'om de impact, die deze andere (meer op de klinische praktijk gerichte) MCID (*klinische relevantiegrens*) zal hebben op de kosteneffectiviteit', voor de WAR inzichtelijk te maken.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens het Zorginstituut niet transparant op het volgende aspect:

3. Er zijn onduidelijkheden over de schatting en onderbouwing van de productiviteitskosten wat betreft: 1. Inzicht in de fit van het regressiemodel en alternatieve modellen, voor presenteïsme, 2. Onderbouwing en/of validering door klinische experts van de aanname dat de mate van presenteïsme tussen EM- en CM-patiënten gelijk is, 3. Inzicht in de verhouding van EM- versus CM-patiënten in de MIDAS analyse, 4. Inzicht in de verschillen tussen de dagen absentieïsme zoals geschat in het FE-rapport van het Zorginstituut bij CM (d.d. 26 april 2021) en in deze FE-analyse bij EM (→ dagen absentieïsme bij CM zijn per MMD categorie lager ingeschat dan bij EM in dezelfde MMD categorie in dit FE-rapport). Verder is het bij de schatting van absentieïsme opvallend dat de aangeleverde AIC en BIC scores bij het gamma, log link model nogal verrassend uiteenlopen wat volgens het Zorginstituut niet kan kloppen. Omdat de productiviteitskosten een zeer cruciale inputparameter vormen voor de kosteneffectiviteits-schatting van een behandeling voor een aandoening als migraine, is het essentieel dat er voldoende vertrouwen is in de schatting van deze productiviteitskosten. Op bovenstaande gronden heeft het Zorginstituut onvoldoende vertrouwen in de overgelegde schattingen daarvan.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van onvoldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten daarvan niet gebruikt kunnen worden bij besluitvorming. Op met name de bovenstaande drie cruciale punten hebben de registratiehouders niet de voor zorgvuldige beoordeling van de kosteneffectiviteit essentiële én beschikbare gegevens aangeleverd; ook niet na expliciete (en soms herhaalde) schriftelijke verzoeken van het Zorginstituut. Dit vormt de hoofdreden voor het gebrek aan transparantie in, en onvoldoende kwaliteit en representativiteit van de farmaco-economische analyse. Hierdoor is het voor het Zorginstituut niet mogelijk om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van s.c. CGRP-mAbs voor de behandeling van patiënten met therapieresistente EM.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 12 juni 2023.

5 Referenties

1. Verslag afstemming/scoping CGRP-remmers bij EM (MabsEM) met gezamenlijke fabrikanten (Novartis, Teva, Lilly), werkgroep van de NVN en ZIN. Online 20 januari 2022.
2. CHMP. Assessment report Aimovig. 31 May 2018. EMA/CHMP/413393/2018 Geraadpleegd op april 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. London, 24 January 2007. Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 Geraadpleegd op januari 2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
4. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Medicamenteuze behandeling van migraine, medicatieovergebruikshoofdpijn en spanningshoofdpijn. 2017. Geraadpleegd op april 2023 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_migraine_en_moh/profylactische_behandeling_migraine.html.
5. Launer LJ, Terwindt GM and Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53: 537-42.
6. RIVM. Migraine Geraadpleegd op maart 2023 via <https://www.vzinfo.nl/migraine/ziektelast><https://www.vzinfo.nl/migraine>.
7. NHV. Voorstel Nederlandse Hoofdpijnvereniging voor criteria voor subgroepen van migraine patiënten die in aanmerking zouden moeten komen voor vergoeding binnen de basis verzekering van profylactische behandeling met CGRP remmers. 2020.
8. Mahon R, Lang A, Vo P, et al. Cost-Effectiveness of Erenumab for the Preventive Treatment of Migraine in Patients with Prior Treatment Failures in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(3):357-372.
9. Lipton R.B, Brennan A, Palmer S, et al. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. *J Med Econ*. 2018;21(7):666-675.
10. Sussman M, Benner J, Neumann P, Menzin J. Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1644-1657.
11. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with EM in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392(10161):2280-2287. doi:10.1016/S0140-6736(18)32534-0.
12. 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(10203):1030-1040. doi:10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
13. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a

- multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):814-825. doi:10.1016/S1474-4422(20)30279-9.
14. Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in EM patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2019;39(7):817-826. doi:10.1177/0333102419835459.
 15. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with EM and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. *Eur J Neurol.* 2020;27(4):609-618. doi:10.1111/ene.14114.
 16. ZIN. GVS-advies erenumab (Aimovig®) voor de behandeling van migraine. 2019. Geraadpleegd op april 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/06/27/gvs-advies-erenumab-aimovig-voor-de-behandeling-van-migraine>.
 17. Verslag NVN-Scopingoverleg CGRP remmers en ditan bij migraine. 20 oktober 2022. 2022. Geraadpleegd op januari 2023 via.
 18. de Vries Lentsch S, Verhagen IE, van den Hoek TC, et al. Treatment with the monoclonal calcitonin gene-related peptide receptor antibody erenumab: A real-life study. *Eur J Neurol* 2021; 28: 4194-203.
 19. Clinicaltrials.gov. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention. Clinicaltrials.gov. Published October 3, 2022. Accessed November 14, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01952574>
 20. CBS Doodsoorzakenstatistiek. Sterfte aan migraine. 2016; Available from: <https://www.volksgezondheinzorg.info/onderwerp/migraine/cijfers-context/sterfte#node-sterfte-aan-migraine>.
 21. CBS Statline. Overlevingskansen naar geslacht en leeftijd. Accessed February 11, 2022. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/70701ned/table?ts=1522137539994>.
 22. Gillard PJ, Devine B, Varon SF, Liu L, Sullivan SD. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value Health.* 2012;15(3):485-494. doi:10.1016/j.jval.2011.12.007.
 23. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Qual Life Res.* 2011;20(4):601-608. doi:10.1007/s11136-010-9783-5.
 24. Wester V, Groot S de, Versteegh M, et al. Good Days and Bad Days: Measuring Health-Related Quality of Life in People With Epilepsy. *Value in Health.* 2021;24(10):1470-1475. doi:10.1016/j.jval.2021.05.001.
 25. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, et al. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *The Journal of Headache and Pain.* 2018;19(1):115. doi:10.1186/s10194-018-0946-z
 26. National Health Care Institute. Medicijnkosten. Accessed February 11, 2022. <https://www.medicijnkosten.nl/>
 27. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine. Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin* 2019; 37: 636
 28. Agosti R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View. *Headache* 2018; 58; 17-32
 29. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 86-92.

Bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Tabel 1: Kenmerken van de geïncludeerde klinische studies (tabel uit FT rapport)

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur | Aantal patiënten | Patiëntkenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten |
|---|---|----------------------------|---|--|---|
| studies met erenumab bij EM | | | | | |
| Reuter, 2018 ^[19, 30] LIBERTY | Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3b; Opzet: - Dubbelblinde behandelfase: 12 weken - <i>openlabel</i> behandelfase: 156 weken (loopt nog) - <i>follow-up</i> : 12 weken mITT | N=246 EAS: N=240 | Volwassenen 18-65 jaar met episodische migraine (met of zonder aura) ^a ; gemidd 4-14 dagen met migraine per maand; patiënten hadden gefaald (onvoldoende effect of vanwege bijwerkingen) op 2-4 andere preventieve migraine middelen op grond van medische geschiedenis en het oordeel van de arts | Erenumab 140 mg subcutaan elke 4 weken (n=121) (EAS: n=118) Placebo subcutaan elke 4 weken (n=125) (EAS: n=122) | Primair: 50% responder-rate in maandelijkse migrainedagen Secundair: - Gemiddelde absolute afname in maandelijkse migrainedagen** - verandering in aantal dagen waarop acute migraine-specifieke medicatie werd gebruikt. - verandering in MPFID score. Veiligheid |

| | | | | | |
|--|---|---------------------------------|---|--|---|
| <p>STRIVE Studie 20120296 NCT02456740^[47] Goadsby, 2017^[48] [aanvullend meenemen omdat het voor de 70 mg de studie is waarvan de subgroep het dichtst bij de PICO komt]</p> | <p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Opzet: - Dubbelblinde behandelfase: 24 weken (P vs. E70 vs. E140) -gevolgd door <i>actieve behandelfase</i>: 28 weken (E70 vs. E140) mITT</p> | <p>N=955 EAS: N=946</p> | <p>Volwassenen 18-65 jaar met episodische migraine (met of zonder aura)^a; patiënten die geen respons hadden op gebruik van meer dan 2 andere groepen preventieve migraine middelen (na tenminste 6 weken behandeling) waren echter uitgesloten</p> | <p>Erenumab 70 mg subcutaan elke 4 weken (n=317) (EAS: n=312)</p> <p>Erenumab 140 mg subcutaan elke 4 weken (n=319) (EAS: n=318)</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=319) (EAS: n=316)</p> | <p>Primair: Gemiddelde absolute afname in maandelijkse migrainedagen** Secundair: - 50% responder-rate; - verandering in aantal dagen waarop acute migraine-specifieke medicatie werd gebruikt. - verandering in MPFID-PI en MPFID-EA scores.</p> <p>Veiligheid</p> |
| <p>Subgroep STRIVE (Goadsby, 2019^[49])</p> | <p>idem</p> | <p>N=161</p> | <p>Subgroep: -gefaald op tenminste 2 profylactica; definitie van gefaald is incl. profylactica die niet werden verdragen of met een gedeeltelijke respons</p> | <p>Erenumab 70 mg subcutaan elke 4 weken (n=49)</p> <p>Erenumab 140 mg subcutaan elke 4 weken (n=58)</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=54)</p> | <p>idem</p> |
| <p>Studies met fremanezumab bij EM</p> | | | | | |

| | | | | | |
|--|---|---------------------------------|---|--|--|
| <p>Ferrari, 2019^[20] FOCUS NCT03308968 Multicenter wereldwijd</p> | <p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3b; Dubbelblinde behandel fase: 12 weken mITT</p> | <p>EM n= 329 CM n= 509</p> | <p>Volwassenen 18-70 jaar met episodische (39%) en chronische (61%) migraine (ICHD-3) met of zonder aura; en die in de afgelopen 10 jaar hadden gefaald (onvoldoende effect of vanwege bijwerkingen) op gebruik van 2 van 4 te voren gespecificeerde groepen (klassen) preventieve migraine middelen Subgroepanalyse naar EM was vooraf gespecificeerd. EM: 6-14 dagen met hoofdpijn per maand, waarvan tenminste 4 dagen met migraine</p> | <p>fremanezumab 675 mg subcutaan elke 3 mnd (n=276, waarvan 107 met EM en 169 met CM)</p> <p>fremanezumab 225 mg subcutaan elke 4 weken (n=283, waarvan 110 met EM)</p> <p>[fremanezumab 675 mg subcutaan in maand 1; 225 mg in maand 2 en 3 (n=173 met CM)]</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=279) EAS=278, waarvan 111 met EM en 167 met CM</p> | <p>Primair: Gemiddelde afname in aantal maandelijkse migrainedagen (MMD)** Secundair: - 50% responder-rate; - verandering in aantal dagen waarop acute migraine-specifieke medicatie werd gebruikt; - verandering maandelijkse hoofdpijndagen (MHD); -HIT-6</p> <p>Veiligheid</p> |
| <p>Studies met galcanezumab bij EM</p> | | | | | |

| | | | | | |
|--|---|--|---|---|---|
| <p>Mulleners, 2020^[21, 50] CONQUER</p> | <p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Opzet: - Dubbelblinde behandelfase: 3 maanden</p> | <p>N=464 EM=269</p> | <p>Volwassenen 18-75 jaar met episodische en chronische migraine (met of zonder aura) vg ICHD-3, gemiddeld ≥ 4 migrainehoofdpijndagen én tenminste één hoofdpijnvrije dag per maand gedurende de afgelopen drie maanden; én die die in de afgelopen 10 jaar gedocumenteerd gefaald hebben op 2 tot 4 categorieën preventieve migraine middelen uit een vastgestelde lijst</p> | <p>galcanezumab 120 mg subcutaan elke mnd (n=232); EAS =225</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=230); EAS=226</p> | <p>Primair: Gemiddelde afname in aantal maandelijksse migrainedagen** Secundair: - 50, 75 en 100 % responder-rate; - MSQL-RFR; - MIDAS.</p> |
| <p>Ruff, 2019b, 2020^[22] EVOLVE 1+2 NCT02614183, NCT02614196.</p> | <p>Dubbelblind, placebo-gecontroleerd RCT fase 3; Opzet: - Dubbelblinde behandelfase: 6 maanden</p> | <p>N=1773 Subgroepen ≥ 1 falen ≥ 2 falen</p> | <p>Volwassenen 18-66 jaar met episodische migraine (met of zonder aura); patiënten die geen respons hadden op gebruik van meer dan 2 andere gespecificeerde groepen preventieve migraine middelen (na tenminste 6 weken behandeling) waren echter uitgesloten</p> | <p>galcanezumab 120 mg subcutaan 1x/ mnd (n=444)</p> <p>galcanezumab 240 mg subcutaan 1x/mnd (n=435)</p> <p>Placebo subcutaan elke 4 weken (n=894)</p> | <p>Gemiddelde afname in aantal maandelijksse migrainedagen</p> |
| | | | | | |

Tabel 2: Effectiviteit van s.c. CGRP-mAbs en placebo zoals gemeten in de klinische studies (uit FT rapport)

| | Follow-up duur (weken) | Interventie en vergelijkende behandeling | n | Δ MMD | Δ MHD | Δ AMD | ≥ 50% reductie in MMD | ernstige bijwerkingen | % staken vanwege bijwerkingen |
|---|------------------------------|--|---------------------|--|--|--|---|---|---|
| LIBERTY (Reuter et al, 2018) | 12 | Erenumab 140 mg/mnd Placebo | 118/9 120/4 | -1.8 (SE: 0.4) -0.2 (SE: 0.4) | - | -1.3 (SE: 0.2) 0.5 (SE: 0.3) | 36/119 (30%) 17/124 (14%) (OR 2.7 (1.4-5.2)) | 2/119 (2%) 1/124 (1%) | 0 1/124 (1%) |
| LIBERTY- Rsubgroep* 2 | 12 | Erenumab 140 mg/mnd Placebo | 42 51 | -1.8 (SE: 0.7) 0.3 (SE: 0.7) (Δ=-2.1(-3.8,-0.4)) | - | -1.2 (SE: 0.4) 0.6 (SE: 0.4) | 16/43 (37%) 9/52 (17%) (OR 2.8 (1.1-7.3)) | - | - |
| LIBERTY- Rsubgroep *> 2 | 12 | Erenumab 140 mg/mnd Placebo | 76 69 | -1.8 (SE: 0.6) -0.5 (SE: 0.5) Δ=-1.3(-2.7,0.1) | - | -1.3 (SE: 0.3) 0.4 (SE: 0.3) | 20/76 (26%) 8/72 (11%) (OR 2.9 (1.2-7.0)) | - | - |
| STRIVE Goadsby** | 24 | E 70 mg/mnd E 140 mg/md placebo | 312 318 316 | -3.2 (SE 0.2) -3.7 (SE 0.2) -1.8 (SE 0.2) | - | -1.1 (SE 0.1) -1.6 (SE 0.1) -0.2 (SE 0.1) | 135/312 (43.3%) 159/318 (50.0%) 84/316 (26.6%) | 8/314 (3%) 6/319 (2%) 7/319 (2%) | 7/317 (2%) 7/319 (2%) 8/319 (3%) |
| STRIVE- Rsubgroep ≥2 | 24 | E 70 mg/mnd E 140 mg/md placebo | 49 58 54 | -1.3 (-2.6-0.0) -2.7 (-4.0-1.4) (Δ vs placebo) | - | -1.2 (-2.2--0.3) -2.5 (-3.4-1.5) (Δ vs placebo) | /49 (26,5%) /58 (36,2%) /54 (11,1%) | 2/49 (4,1%) 3/58 (5,2%) 0/54 | 1/49 (2%) 4/58 (6,9%) 0/54 |
| | | | | | | | | | |
| FOCUS Ferrari, 2019 | 12 CM+EM | F 675/3 mnd F 225mg/mnd placebo | 276 283 278 | -3,7 (SE: 0,3) -4,1 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3) | -3,9 (SE: 0,3) -4,2 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3) | -3,7 (SE: 0,3) -3,9 (SE: 0,3) -0,6 (SE: 0,3) | 95/276 (34%) 97/283 (34%) 24/278 (8,6%) | 2/276 (<1 %) 4/285 (1%) 4/277 1%) | 1/276 (<1 %) 4/285 (1%) 3/277 1%) |
| Ferrari, 2019 Subgroep EM | 12 EM | F 675/3 mnd F 225mg/mnd placebo | 107 110 111/2 | -3,7 (SE: 0,45) ^a -3,8 (SE: 0,44) ^a -0,7 (SE: 0,43) ^a | - | - ^e | 50/107 (46,7%) 47/110 (42,7%) 11/112 ^c (9,8%) | - | - |
| | | | | | | | | | |
| CONQUER Mulleners, 2020 | 13 CM+EM | G 120mg/mnd placebo | 230 228 | -4.1 (0.3) -1.0 (0.3) Δ=-3.1(-4.0,-2.2) | - | -4,2 (0,3) -0,8 (0,3) | 87/232 (37,5%) 31/230 (13,3%) (OR 3,9 (2,7-5,7)) | 2/232 2/230 | 1/232 0/230 |
| Subgroep EM van CONQUER | 13 EM (58%) | G 120mg/mnd placebo | 137 132 | -2,9 (0,3) -0,3 (0,3) Δ=-2.6(-3.4,-1.8) | - | -3,3 (0,4) -0,3 (0,4) | 57/137 ^b (41,8%) 23/132 (17,1%) (OR 3,5 (2,3-5,4)) | - | - |
| Subgroep EM | 13 | G 120mg/mnd | 56 | -3,64 | - | -3,5 | /56 (41,1%) | | |

| | | | | | | | | | |
|---|----------|------------------------|----------|-----------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| van CONQUER na falen van 3-4 profylactica | EM | placebo | 44 | -0,65 ($\Delta=-2,99$ (0,78)) | | -0,7 ($\Delta=-2,8$ (0,8)) | /44 (16,5%) (OR 3,5 (1,7-7,3)) | | |
| Ruff, 2019b, 2020; EVOLVE 1+2 subgroup ≥ 2 | 24 EM | G 120mg/mnd placebo | 51 90 | -3,06 (0,74) -0.46 (0,64) | - | -3,18 (-) -1,16 | /51 (53,5%) /90 (22,4%) | - | - |
| | | | | | | | | | |

E70: Erenumab 70 mg groep; **E140:** Erenumab 140 mg groep; **P:** Placebogroep. – geen gegevens

Δ MMD= verandering in gemiddeld aantal (waarschijnlijke) migrainedagen per maand t.o.v. baseline; in LIBERTY is het verschil in de 3^e maand (wk 9-12) vermeld; In FOCUS is het verschil met het gemiddelde MMD over 12 weken weergegeven. In STRIVE is het gemiddeld verschil over de maanden 4-6 vermeld; en in EVOLVE het gemiddeld verschil over de maanden 1-6. De definitie voor migrainedagen verschilt soms, mede afhankelijk van de gebruikte IHS (2 of 3) classificatie. Bij de studies met erenumab ging de definitie volgens de IHS 3 en is in de definitie ook het aantal dagen waarop migrainespecifieke medicatie gebruikt meegenomen.

Δ AMD= verandering in gemiddeld aantal dagen met acute migraine (specifieke)/hoofdpijn medicatie per maand t.o.v. baseline.

* Subgroepanalyse van de Reuterstudie met 2 en > 2 eerdere gefaalde profylactica; bron=appendix 5 Reuter, 2018.

** De SmPC geeft over de studie van Goadsby aan dat bij patiënten bij wie een eerder profylacticum gefaald heeft, het verschil voor de afname van aantal migrainedagen per maand t.o.v. placebo numeriek groter is, nl tussen erenumab 140 mg en placebo, -2,5 (95%-BI: -3,4; -1,7) en tussen erenumab 70 mg en placebo -2,0 (95%-BI: -2,8, -1,2). Ook was er een hoger percentage proefpersonen in de groep met erenumab dat een afname van aantal migrainedagen per maand van tenminste 50% bereikte vergeleken met placebo.

^a Bron: CSR FOCUS; p. 152/1881 voor de waarden van de SE bij MMD.

^b De aantallen zijn teruggerekend vanuit de in de publicaties genoemde percentages en de EAS populatie.

^c bron: Pazdera, 2021 (Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response, Cephalalgia 2021). De in de publicatie gegeven waarden voor de verschillende subgroepen zijn samengevoegd in RevMan 5.4.1. Zie verder de bijlage bij het dossier over de berekening; en mail TEVA dd 7 maart 2022 voor FE.

^e geen waarden voor de subgroep gevonden, ook niet in het de CSR van FOCUS.

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyses

| Model settings | Base case | Lower bound | Upper bound | Source |
|---|------------|-------------|-------------|------------------|
| Mean age at baseline | 38.3 years | 35.0 years | 45.0 years | Clinical experts |
| Proportion of female patients | 74% | 67% | 80% | Clinical experts |
| Age at treatment discontinuation | 63.1 years | 56.8 years | 69.4 years | +/- 10% |
| Response | Base case | Lower bound | Upper bound | Source |
| Probability of response – CGRP-inhibitors | 0.399 | 0.319 | 0.479 | +/- 20% |
| Probability of response – Placebo | 0.153 | 0.122 | 0.184 | +/- 20% |
| Number of MMDs | Base case | Lower bound | Upper bound | Source |
| Number of MMDs at baseline | 9.170 | 8.253 | 10.087 | +/- 10% |
| Reduction in MMDs – CGRP-inhibitors | 2.792 | 2.513 | 3.071 | +/- 10% |
| Reduction in MMDs – Placebo | 0.376 | 0.338 | 0.414 | +/- 10% |
| Adverse events | Base case | Lower bound | Upper bound | Source |
| Probability of AE-related discontinuation – CGRP-inhibitors | 0.009 | 0.007 | 0.011 | +/- 20% |
| Probability of AE-related discontinuation – Placebo | 0.007 | 0.006 | 0.008 | +/- 20% |
| Utilities | Base case | Lower bound | Upper bound | Source |
| Intercept | 0.865 | 0.692 | 1.000 | +/- 20% |
| Reduction per MMD | -0.016 | -0.013 | -0.019 | +/- 20% |
| Medication costs | Base case | Lower bound | Upper bound | Source |
| Drug costs per dose – CGRP-inhibitors | €1,327.58 | €1,246.15 | €1,386.58 | Drug prices |
| Informal care costs | Base case | Lower bound | Upper bound | Source |
| Proportion of patients receiving informal care | 0.536 | 0.429 | 0.643 | +/- 20% |
| Hours of informal care per MMD | 1.0 | 0.17 | 2.0 | Clinical experts |
| Productivity costs | Base case | Lower bound | Upper bound | Source |
| Proportion of patients working | 0.589 | 0.471 | 0.706 | +/- 20% |
| Hours per working day | 7.2 | 5.8 | 8.6 | +/- 20% |
| MMD threshold for productivity losses | 18.10 | 15.00 | 29.00 | Clinical experts |
| Absenteeism - Intercept | 0.283 | 0.226 | 0.340 | +/- 20% |
| Absenteeism - MMD frequency | 0.086 | 0.069 | 0.103 | +/- 20% |
| Presenteeism - Intercept | 0.408 | 0.326 | 0.489 | +/- 20% |
| Presenteeism - MMD frequency | 0.282 | 0.226 | 0.339 | +/- 20% |

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

| Model settings | Distribution | Lower bound | Upper bound |
|---|--------------|-------------|-------------|
| Mean age at baseline ^a | Uniform | 35.0 years | 45.0 years |
| Proportion of female patients | Uniform | 67% | 78% |
| Age at treatment discontinuation ^a | Normal | NA | NA |
| Response | Distribution | Lower bound | Upper bound |
| Probability of response – CGRP-inhibitors | Lognormal | NA | NA |
| Probability of response – Placebo | Beta | NA | NA |
| Number of MMDs | Distribution | Lower bound | Upper bound |
| Number of MMDs at baseline | Normal | NA | NA |
| MMD treatment effect – CGRP-inhibitors | Normal | NA | NA |
| MMD treatment effect – Placebo | Normal | NA | NA |
| Adverse events | Distribution | Lower bound | Upper bound |
| Probability of AE-related discontinuation – CGRP-inhibitors | Lognormal | NA | NA |
| Probability of AE-related discontinuation – Placebo | Beta | NA | NA |
| Utilities | Distribution | Lower bound | Upper bound |
| Intercept | Normal | NA | NA |
| Reduction per MMD | Normal | NA | NA |
| Disease management costs | Distribution | Lower bound | Upper bound |
| Medication use | Normal | NA | NA |
| Resource utilization | Gamma | NA | NA |
| Informal care costs | Distribution | Lower bound | Upper bound |
| Proportion of patients receiving informal care | Beta | NA | NA |
| Hours of informal care per MMD | Uniform | 0.17 | 2.00 |
| Productivity costs | Distribution | Lower bound | Upper bound |
| Proportion of patients working | Beta | NA | NA |
| Hours per working day | Normal | NA | NA |
| MMD threshold for productivity losses | Uniform | 15.00 | 29.00 |
| Absenteeism – Intercept | Normal | NA | NA |
| Absenteeism – MMD frequency | Normal | NA | NA |
| Presenteeism – Intercept | Normal | NA | NA |
| Presenteeism – MMD frequency | Normal | NA | NA |