



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

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

K.G. Watson
warcg@zinl.nl

2025005350

Datum 12 maart 2025
Betreft GVS-advies uitbreiding nadere voorwaarde CGRP-remmers erenumab (Aimovig®), galcanezumab (Emgality®) en fremanezumab (Ajovy®) voor migraine

Onze referentie
2025005350

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u hierbij over uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden voor toepassing van de subcutane CGRP-remmers¹ erenumab (Aimovig®), galcanezumab (Emgality®) en fremanezumab (Ajovy®) bij de preventie van episodische migraine (EM). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 2 september 2024 (CIBG-24-07333).

Aandoening

Migraine is een aandoening met intense aanvallen van hoofdpijn. In Nederland hebben ongeveer 2 miljoen mensen regelmatig last van migraine. Het komt het meest voor bij vrouwen tussen de 40 en 54 jaar. Een migraineaanval ontstaat doordat er iets mis gaat in het zenuwstelsel. Eerst vernauwen de bloedvaten in het hoofd en daarna zetten ze sterk uit. De vaatverwijding veroorzaakt de hoofdpijn. Migraineaanvallen kunnen 4 – 72 uur aanhouden en belemmeren de dagelijkse activiteiten. Bij circa een derde van de patiënten kan vóór of tijdens een migraineaanval sprake zijn van een aura, waarbij zij flikkerende sterretjes of donkere vlekken zien en/of tintelingen in een hand, arm of rond de mond ervaren. Deze klachten gaan over als de hoofdpijn begint. Dit is meestal binnen een uur. In de klinische praktijk worden 2 vormen van migraine onderscheiden. De ernst van de symptomen is bij beide vormen gelijk. Bij episodische migraine (EM) is alleen sprake van minder frequente aanvallen dan bij chronische migraine (CM). EM kan overgaan in CM en vice versa. Het onderscheid is belangrijk, omdat het de keuze van de behandelopties bepaalt.

Geregistreerde indicatie

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

Deze geneesmiddelen zijn reeds geregistreerd en onder voorwaarden vergoed voor bepaalde patiënten met CM.

Claim registratiehouders

Erenumab, fremanezumab, galcanezumab hebben voor de profylaxe van EM bij

¹ In de vakliteratuur worden zij CGRP-*monoclonal antibodies* (CGRP-mAbs) genoemd.

volwassenen met tenminste 4 migrainedagen per maand, als laatste behandeloptie na falen op behandeling met de in de huidige richtlijn genoemde 5 categorieën van migraineprofylectica: angiotensinereceptorblokker (candesartan), β -blokkers (metoprolol of propranolol), anti-epileptica (topiramaat of valproaat), calciumreceptorantagonist (flunarizine) en tricyclisch antidepressivum (amitriptyline), ongeacht de volgorde, een meerwaarde ten opzichte van placebo.

Zorginstituut Nederland

Datum

12 maart 2025

Onze referentie

2025005350

In 2023 adviseerde het Zorginstituut uw ambtsvoorganger deze CGRP-remmers niet voor EM op te nemen in het verzekerde pakket.² Hoewel zij voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling, was de gezamenlijke kosteneffectiviteitsanalyse van de 3 registratiehouders toen van onvoldoende kwaliteit voor besluitvorming. Het Zorginstituut kon daardoor geen (transparant) advies uitbrengen ten behoeve van een eventuele prijsonderhandeling.

Pakketadvies

In september 2024 dienden de 3 registratiehouders een op essentiële punten verbeterde kosteneffectiviteitsanalyse in. Na herbeoordeling daarvan heeft het Zorginstituut, daarbij gesteund door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), vastgesteld dat deze nu wel van voldoende kwaliteit is voor besluitvorming. Het Zorginstituut adviseert u om de 3 CGRP-remmers ook voor EM op te nemen in het verzekerde pakket, mits met de registratiehouders volume-gerelateerde prijskortingen (zoals bijv. staffelkortingen) kunnen worden overeengekomen van 25% en hoger.³ Ook een budget cap zou wat het Zorginstituut betreft overwogen moeten worden. Op korte termijn start het Zorginstituut tevens overleg met de direct betrokken veldpartijen over (aanpassing van de) gepast gebruik afspraken.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria⁴: effectiviteit⁵, kosteneffectiviteit⁶, noodzakelijkheid⁷ en uitvoerbaarheid⁸. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het

² Zie adviesbrief d.d. 11 juli 2023 (ref. 2023026788)

³ De wereldwijde omzet van elk van de drie geneesmiddelen lag in 2023/2024 tussen € 323 miljoen en €1,4 miljard volgens het ACP-advies. Het Zorginstituut gaat ervan uit dat hun ontwikkelkosten inmiddels zijn terugverdiend, en dat in deze context volume-gerelateerde prijskortingen niet onredelijk zijn.

⁴ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁵ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁶ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁷ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie: Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁸ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie: Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland

Datum
12 maart 2025

Onze referentie
2025005350

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In 2023 oordeelde het Zorginstituut, na advisering van de WAR, reeds dat deze CGRP-remmers voor EM voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In klinische studies trad bij 25% van de patiënten met EM een klinisch relevant effect (*tenminste een halvering van het aantal migraine dagen*) op bij gebruik van een CGRP-remmer vergeleken met placebo. Ook het aantal dagen dat acute (migrainespecifieke) medicatie moet worden gebruikt, zou dienovereenkomstig verminderen. Evenals bij de beoordeling bij CM zijn stopcriteria van belang om de doelmatige inzet te borgen. Het gunstige effect 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 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. CGRP-remmers lijken ook in langer durend onderzoek tot 1 jaar (zeer) goed te worden verdragen. Op basis van de beoordeelde data concludeerde het Zorginstituut dat de CGRP-remmers een meerwaarde hebben ten opzichte van placebo bij de profylaxe van EM met tenminste 4 migrainedagen per maand, na falen op behandeling met de in de NVN-richtlijn vermelde 5 categorieën van migraineproylactica.

Kosteneffectiviteit

In 2023 oordeelde het Zorginstituut dat de door de registratieouders overgelegde, gezamenlijke kosteneffectiviteitsanalyse op enkele cruciale kritiepunten niet van voldoende kwaliteit was voor besluitvorming. Dit betrof met name het gebrek aan transparantie in de vaststelling van het aantal migrainedagen per maand voor *responders* en *non-responders* in de met CGRP-remmers of placebo behandelde groepen, en onduidelijkheden over de schatting en onderbouwing van productiviteitskosten.⁹ Het Zorginstituut heeft, daarin gesteund door de WAR, vastgesteld dat de nu ingediende kosteneffectiviteitsanalyse op deze cruciale kritiepunten zodanig verbeterd is, dat de uitkomsten gebruikt kunnen worden bij besluitvorming. Het Zorginstituut komt in de meest realistisch geachte analyse uit op een ICER van €40.364 per QALY. Uitgaande van een ziektelast van 0,17 voor EM¹⁰ en de daarmee samenhangende referentiewaarde van €20.000 per QALY, zou de gemiddelde prijs van de CGRP-remmers met tenminste 25% moeten dalen om bij deze indicatie kosteneffectief gebruikt te kunnen worden.

⁹ De productiviteitskosten en -winsten vormen een cruciale inputparameter voor de kosteneffectiviteitsschatting van een behandeling voor een aandoening als migraine, die veelal optreedt bij jonge nog werkende vrouwen.

¹⁰ Bij CM is de ziektelast 0,53 en geldt een referentiewaarde van tot €50.000/QALY; zie 'Ziektelast in de praktijk' (2018), via www.zorginstituut.nl. Omdat de CGRP-remmers door deze hoge ziektelast qua prijsstelling hierbij als kosteneffectief zijn beoordeeld, is toentertijd niet over de prijs onderhandeld.

Budgetimpactanalyse

Op grond van de aannames omtrent onder andere het aantal patiënten en de marktpenetratie schatte het Zorginstituut in 2023 dat vergoeding van deze CGRP-remmers bij profylaxe van EM gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van tussen de €10,3 miljoen (scenario 1) en €20,3 miljoen (scenario 2) in het 3e jaar na uitbreiding van de voorwaarden.¹¹ Scenario 1 schat in dat in het 3e jaar na uitbreiding van de nadere voorwaarden 2.055 patiënten met EM met CGRP-remmers worden behandeld. Bij scenario 2 zijn dit 3.549 patiënten. Het aanzienlijke verschil tussen deze scenario's illustreert dat er onzekerheid bestaat over het aantal patiënten met EM, dat in de praktijk na 6 maanden daadwerkelijk met een CGRP-remmer doorbehandeld wordt. Een in 2023 door het Zorginstituut uitgevoerde analyse van declaratiedata betreffende hun gebruik bij CM bevestigde dat het aantal patiënten, dat langer doorbehandeld wordt, inderdaad waarschijnlijk aanzienlijk hoger zal liggen dan in klinische studies is gemeten. Onder de aanname dat de gepast gebruik afspraken voor CM op hoofdlijn ook voor EM zullen gelden was deze analyse eveneens het uitgangspunt in de BIA voor CM en in scenario 1 in de BIA voor EM.

In december 2024 bleek dat de uitgaven voor CGRP-remmers waren opgelopen tot naar schatting € 31 miljoen.¹² Dat is hoger dan €15,7 miljoen, het bedrag dat het Zorginstituut in 2021 had ingeschat in het 3^e jaar na opname voor CM in het verzekerde pakket. Hoewel het aantal gebruikers van CGRP-remmers in 2024 slechts 2,8% uitmaakte van alle gebruikers van migraine middelen, bedroegen de uitgaven daarvoor 57% van alle uitgaven aan migraine middelen. Het Zorginstituut gaat op grond van deze marktinformatie voor EM uit van meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €20,3 miljoen (scenario 2) in het 3e jaar na uitbreiding van de voorwaarden.

ACP-advies (maatschappelijke weging)

De Adviescommissie Pakket (ACP) erkent het belang van vergoeding van CGRP-remmers voor behandeling van EM. Zij vindt echter dat dit alleen kan voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Hierbij zou een volume-gerelateerde prijskorting van tenminste 25% op de vraagprijs het uitgangspunt moeten zijn. Omdat de recente marktinformatie over de bovengemiddeld sterke groei van de uitgaven voor CGRP-remmers bij CM aanleiding is tot grote zorg over de aantallen patiënten met EM die daarmee behandeld gaan worden, adviseert de ACP om ook voor EM gepast gebruik afspraken te maken en daarnaast prijs-volume afspraken te overwegen of een budget cap te introduceren.

Concluderend adviseert het Zorginstituut u de 3 CGRP-remmers ook voor EM op te nemen in het verzekerde pakket, mits met de registratiehouders volume-gerelateerde prijskortingen (zoals bijv. staffelkortingen) kunnen worden overeengekomen van 25% en hoger.

Zorginstituut Nederland

Datum

12 maart 2025

Onze referentie

2025005350

¹¹ De jaarlijkse kosten varieerden bij afronding van de budgetimpactanalyse (BIA) in 2023 van €5.400 tot €6.009 per patiënt afhankelijk van het middel. Bij afronding van de herbeoordeling van de FE-analyse (januari 2025) bleken de lijstprijzen van erenumab, fremanezumab en galcanezumab per oktober 2024 te zijn gedaald met 8%. De kosten per 12-weekse cyclus zijn nu €1.219,40. De jaarlijkse kosten per patiënt zijn nu €5.284.

¹² Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK); zie Pharmaceutisch Weekblad, december 2024.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Datum
12 maart 2025

Onze referentie
2025005350

2025004946

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) en galcanezumab (Emgality®) met therapieresistente episodische migraine

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 21 februari 2025 gesproken over de vraag of de subcutane Calcitonin Gene-Related Peptide monoclonal antibodies (CGRP-mAbs) erenumab (Aimovig®), fremanezumab (Ajovy®) en galcanezumab (Emgality®) voor de behandeling van therapieresistente episodische migraine opgenomen dienen te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenvereniging Hoofdpijnnet, de beroepsgroep Nederlandse Hoofdpijn Vereniging mede namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Daarnaast hebben de fabrikanten Novartis, Eli Lilly en Teva gezamenlijk ingesproken. Hieronder zijn de samenvattingen van de insprekers beschreven.

Patiëntenvereniging Hoofdpijnnet

Een bestuurslid van Hoofdpijnnet en tevens migrainepatiënt geeft aan dat, sinds ze een CGRP-remmer gebruikt, haar kwaliteit van leven aanzienlijk is verbeterd. Niet alleen is de frequentie van aanvallen afgenomen, maar ook de intensiteit van de aanvallen is verminderd. Hierdoor kan de inspreker op een migraine dag beter functioneren dan voorheen en is ze sneller hersteld van een aanval.

De directeur van Hoofdpijnnet vertelt dat de impact van migraine voor patiënten groot is. In sommige gevallen kunnen patiënten in een sociaal isolement komen, kunnen ze niet werken en zijn er hoge maatschappelijke kosten door ziekte en verlies van arbeidsproductiviteit. Het is niet uit te leggen aan patiënten dat medicijnen met weinig bijwerkingen, een groot gebruiksgemak en een spectaculaire afname van de migrainelast niet binnen handbereik zijn voor een grotere groep migrainepatiënten. De zorgen over de kosten van de medicijnen worden gedeeld. Daarom is het van belang dat zowel voorschrijvers als patiënten zich aan de start- en stopcriteria houden.

Beroepsgroep Nederlandse Hoofdpijn Vereniging en Nederlandse Vereniging voor Neurologie

De inspreker geeft aan dat de gezondheidsschade door episodische migraine door velen wordt onderschat omdat aan de patiënten niet is te zien dat ze ziek zijn. Behandelaars willen het belang van vermindering van de schadelijke impact van migraine benadrukken. De onderzoeksresultaten vallen misschien wat tegen, maar in de praktijk zien de behandelaars indrukwekkende effecten van CGRP-remmers. De inspreker oppert dat wellicht niet de juiste uitkomstmaten meegenomen zijn in het onderzoek. De winst zit vooral in een afname van de

intensiteit en de duur van de aanvallen. De beroepsgroep vindt dat migraine een maatschappelijk probleem is mede door de hoge aantallen patiënten. Een verklaring voor het feit dat het aantal behandelde patiënten met chronische migraine hoger is dan ingeschat kan zijn dat patiënten met hoogfrequente episodische migraine als patiënten met chronische migraine behandeld worden. De scheidslijn tussen episodische (tenminste 4 migrainedagen per maand) en chronische migraine lijkt in de praktijk arbitrair. De inspreker geeft tenslotte aan dat er duidelijke afspraken over gepast gebruik (start- en stopcriteria) gemaakt moeten worden.

Fabrikanten Novartis, Eli Lilly en Teva

De inspreker van Novartis, die spreekt namens de drie fabrikanten gezamenlijk, geeft aan dat het Zorginstituut in 2023 al vaststelde dat CGRP-remmers een therapeutische meerwaarde hebben. Doordat er vragen waren over de kosteneffectiviteitsanalyse is er destijds geen advies uitgebracht door het Zorginstituut. Door intensieve samenwerking met het Zorginstituut, de beroepsgroep en de patiëntenvereniging kan er nu wel een advies worden uitgebracht. Tot op heden hebben de fabrikanten hun *compassionate use* programma's kosteloos laten doorlopen. Daarnaast geeft de inspreker aan dat de fabrikanten voorstander zijn van gepast gebruik afspraken. Door deze afspraken wordt gegarandeerd dat de subcutane CGRP-remmers enkel worden ingezet indien én zolang de patiënt er baat bij heeft.

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie

- Het betreft een indicatie-uitbreiding voor drie geneesmiddelen. Deze middelen worden reeds vergoed voor therapieresistente chronische migraine. Het dossier dat nu voorligt gaat over patiënten met therapieresistente episodische migraine;
- Het betreft een aanpak met gemiddeld een lage ziektelast, tijdens migraineaanvallen ligt deze hoger;
- Het betreft een herbeoordeling van de kosteneffectiviteit. De stand van de wetenschap en praktijk is reeds in 2023 vastgesteld. Het farmaco-economisch analyse was toen onvoldoende;
- Gezien de ziektelast van 0,17, hanteert het Zorginstituut een referentiewaarde van €20.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit.
- Bij de huidige vraagprijzen zijn de geneesmiddelen niet kosteneffectief. De benodigde prijsreductie om onder de maximale referentiewaarde te komen is 25%;
- Als in de klinische praktijk langer wordt behandeld dan vastgelegd in de gepast gebruiksafspraken, is dat nadelig voor de kosteneffectiviteit. Consciëntieuze naleving van de gepast gebruiksafspraken is daarom van belang;
- De jaarlijkse kosten per patiënt zijn €5.284. In 2023 is door het Zorginstituut ingeschat dat vergoeding bij deze middelen voor episodische migraine gepaard zal gaan met meerkosten van €20,3 miljoen;
- Er is onzekerheid over de effecten op de lange termijn, het aantal patiënten en de dosering/duur van de behandeling. Deze onzekerheden komen onder andere voort uit het feit dat uit declaratiedata van de patiënten met chronische migraine blijkt dat de geneesmiddelenkosten veel hoger uitvallen dan ingeschat. De budgetimpact was toen geschat op 15,7 miljoen euro, maar liggen in werkelijkheid rond de 31 miljoen euro doordat meer patiënten dan verwacht gebruik maken van de medicatie; de 6.800 gebruikers van deze specifieke medicatie, vertegenwoordigen 2,8% van de patiënten die migraine medicatie gebruiken, maar hun medicatiekosten vertegenwoordigen 57% van alle uitgaven aan migrainemedicatie. De groei van dit aandeel stijgt met € 400.000 per kwartaal.
- Er komen nieuwe CGRP-remmers op de markt en er wordt binnenkort een aanvraag ingediend om de indicatie van een van de middelen uit te breiden voor kinderen met episodische migraine.
- De wereldwijde omzet van elk van de drie geneesmiddelen lagen in 2023/2024 tussen de 323 miljoen en 1,4 miljard euro.

Overwegingen van de commissie

- De commissie vindt het een lastig dossier omdat er sprake is van een gezamenlijke bespreking van drie geneesmiddelen. Wanneer er verschillende geneesmiddelen voor eenzelfde indicatie op de markt komen kan er concurrentie ontstaan. De commissie bespreekt de mogelijkheid om aan te sturen op een preferent middel waardoor concurrentie tussen de drie middelen gestimuleerd kan worden;
- De commissie acht het van belang dat deze middelen beschikbaar komen voor patiënten, maar wel tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Er zijn veel onzekerheden over de effecten op de lange termijn, het aantal patiënten en de dosering/duur van de behandeling. Tijdens de inspraak werd door de beroepsgroep benoemd dat wellicht niet de juiste uitkomstmaten onderzocht zijn. Op basis van al deze onzekerheden vindt de commissie een korting van tenminste 25% op de vraagprijzen gerechtvaardigd;
- Er wordt door de commissie zorgen geuit over hoe er nu met de gepast gebruik afspraken voor chronische migraine wordt omgegaan. De declaratiedata laten zien dat de geneesmiddelen voor deze indicatie veel breder gebruikt worden dan aanvankelijk geschat. Hoewel er begrip is voor de argumentatie van de behandelaren dat de criteria (aantal aanvallen per tijdseenheid) niet volledig recht doen aan de eventuele verbeteringen in intensiteit van de aanvallen vindt de commissie het van belang dat de betrokken partijen hun verantwoordelijkheid nemen en de gepast gebruik afspraken voor chronische migraine herzien.
- Er zijn momenteel nog geen gepast gebruik afspraken voor episodische migraine maar de beroepsgroep heeft desgevraagd aangegeven daar wel mee aan de slag te willen gaan. De commissie had graag gezien dat de beroepsgroep vooruitlopend op deze bespreking al gepast gebruik afspraken had opgesteld;
- Om te voorkomen dat in de praktijk de budget impact veel hoger uitvalt dan gepland vindt de commissie het belangrijk om prijsvolumeafspraken te maken en/of andere opties zoals een budget cap voor CGRP-remmers te hanteren.

Advies

De commissie ziet het belang dat CGRP-remmers voor de behandeling van therapieresistente episodische migraine beschikbaar komen. Zij vindt echter dat dit alleen kan voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Naast de patiënten waar dit advies over gaat, weegt de commissie mee wat opname in de basisverzekering betekent voor patiënten met andere aandoeningen en toekomstige patiënten. Daarom komt zij, alles afwegende, tot het advies om CGRP-remmers niet op te nemen in het basispakket, tenzij prijsonderhandeling resulteert in een daling van tenminste 25% van de vraagprijs. De commissie spreekt van 'ten minste' vanwege de mate van onzekerheid en de aanzienlijke budgetimpact, die de kans op verdringing van zorg aanzienlijk maken. Omdat er grote zorgen zijn over de aantallen patiënten met episodische migraine die behandeld gaan worden, adviseert de commissie om verschillende opties te verkennen om de budget impact te beperken. Dit kan onder andere door prijs-volume afspraken te maken, een budget cap te introduceren of om aan te sturen op een preferent middel om concurrentie tussen geneesmiddelen te stimuleren. De commissie adviseert tot slot om gepast gebruik afspraken op te stellen en is verheugd dat de beroepsgroep heeft toegezegd daarmee aan de slag te gaan.



Herbeoordeling farmaco- economische analyse erenumab, galcanezumab en fremanezumab (Aimovig®, Emgality® en Ajovy®) als profylaxe bij episodische migraine

Definitief

27 januari 2025

Colofon

Zaaknummer	2024027419
Volgnummer	2024034889
Contactpersoon	Mr. Drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Dr. S. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Novartis, Eli Lilly en TEVA

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Leeswijzer	4
1	Inleiding	5
1.1	Achtergrond	5
1.1.1	Cruciale kritiekpunten in de initiële FE-beoordeling (2023)	5
1.2	Geregistreerde indicatie	6
2	Wijzigingen in FE-analyse	7
2.1	Behandeleffecten (MMDs) gebaseerd op individuele patiëntendata	7
2.2	Invloed van aangepaste klinische relevantiegrens	8
2.3	Meer transparantie over de schattingen van productiviteitskosten	9
2.4	Afname in behandeleffect na verloop van tijd (<i>treatment waning</i>)	11
2.5	Verandering in discontinuering na verloop van tijd	14
2.6	Actualisatie kosten	14
2.7	Actualisatie prijzen van s.c. CGRP-mAbs	14
2.8	Definitie van definitieve base-case analyse voor het Zorginstituut	15
3	Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse	16
3.1	Totale en incrementele effecten	16
3.2	Totale en incrementele kosten	17
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's	18
3.4	Scenarioanalyses	20
4	Discussie en conclusie	22
5	Referenties	25
	Bijlage 1: Samenvatting van het initiële FE-rapport gepubliceerd in 2023	26
	Bijlage 2 Extra tabellen	30

Leeswijzer

In deze herbeoordeling ligt de focus specifiek op drie cruciale kritiekpunten, die het Zorginstituut in het initiële FE-rapport (2023) heeft benoemd; zie bijlage 1. Additionele aanpassingen ten opzichte van het initiële FE-dossier en FE-model (2023) worden (waar mogelijk én voor zover noodzakelijk) aanvullend beschreven en beoordeeld. Er is nu door de GF geen volledig nieuw FE-model en dossier ingediend. Het initiële FE-model en FE-dossier (2023) zijn alleen op enkele punten aangepast. Daarom publiceert het Zorginstituut nu een verkort rapport, dat zich qua inhoud specifiek richt op beoordeling van deze aanpassingen met als uitgangspunt zijn observaties dienaangaande in het initiële FE-rapport (2023). In de context van deze observaties (2023) kunnen de aanpassingen transparant en gericht beschreven en beoordeeld worden. In hoofdstuk 2 wordt per paragraaf een aanpassing beschreven en beoordeeld. In hoofdstuk 3 worden de nieuwe resultaten gepresenteerd, die volgen uit de aanpassingen. In hoofdstuk 4 volgt tenslotte een discussie en eindconclusie.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

Sinds september 2021 worden erenumab, galcanezumab en fremanezumab (Aimovig®, Emgality® en Ajovy®) vergoed als profylaxe bij patiënten met therapieresistente *chronische* migraine (CM) bij wie topiramaat/valproaat én botulinetoxine A onvoldoende werken. Deze zogenaamde s.c. CGRP-mAbs voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij die patiëntengroep. Het Zorginstituut adviseerde de Minister van VWS om ze 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 gepast-gebruik-afspraken (start- en stopcriteria) gemaakt als voorwaarden voor vergoeding.^[1] Deze s.c. CGRP-mAbs worden sindsdien onder deze voorwaarden vergoed voor therapieresistente CM.

In december 2022 vroegen de drie registratiehouders [Novartis, Eli Lilly en TEVA; hierna: de gezamenlijke fabrikanten (GF)] gezamenlijk om uitbreiding van de bovengenoemde vergoedingsvoorwaarden om ook vergoeding mogelijk te maken voor therapieresistente *episodische* migraine (EM). Hun groepsaanvraag sloot aan bij de aanvullende plaatsbepaling van de beroepsgroep (NVN) betreffende het gebruik van deze geneesmiddelen voor profylaxe van therapieresistente EM bij volwassen patiënten met tenminste 4 migrainedagen per maand (MMD) met een CGRP-mAbs als laatste behandeloptie, na falen op behandeling met de in de NVN-richtlijn '*Medicamenteuze behandeling migraine en medicatieovergebruikshoofdpijn*' (2017) genoemde huidige 5 categorieën van migraineprofylactica. Het Zorginstituut concludeerde toen dat zij ook voor deze indicatie voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.^[2] De farmaco-economische (FE) analyse was echter van onvoldoende kwaliteit om de uitkomsten daarvan te kunnen gebruiken bij besluitvorming. Op diverse belangrijke punten hadden de GF noch de cruciale scenario-analyses noch de essentiële én beschikbare gegevens (met de door het Zorginstituut gewenste kwaliteit) aangeleverd, die volgens het Zorginstituut noodzakelijk waren voor zorgvuldige beoordeling van de kosteneffectiviteit. Hierdoor was het voor het Zorginstituut niet mogelijk om een valide en betrouwbare uitspraak te doen over hun kosteneffectiviteit bij de behandeling van patiënten met therapieresistente EM. Het Zorginstituut kon daarom in juli 2023 het ministerie van VWS niet adviseren over uitbreiding van de nadere voorwaarden van de s.c. CGRP-mAbs. Zij worden daardoor nog niet vergoed voor behandeling van therapieresistente EM.^[2]

In juli 2024 verzochten de GF het Zorginstituut om een herbeoordeling van de kosteneffectiviteit van de s.c. CGRP-mAbs bij bovengenoemde indicatie. Daartoe dienden zij een aangepast FE-model en een dienovereenkomstig uitgewerkt FE-dossier in met daarin onder andere specifieke aanpassingen conform de cruciale kritiekpunten, die het Zorginstituut had benoemd in zijn initiële FE-rapport dat op 13 juli 2023 op zijn website was gepubliceerd. In dit nieuwe rapport worden deze aanpassingen beoordeeld. Het Zorginstituut maakt daarbij onderscheid tussen specifieke aanpassingen naar aanleiding van zijn oorspronkelijke cruciale kritiekpunten en nieuwe door de GF uitgewerkte aanvullingen; zie bijlage 1.

1.1.1 Cruciale kritiekpunten in de initiële FE-beoordeling (2023)

In de samenvatting van het initiële FE-rapport (zie bijlage 1) benoemde het Zorginstituut drie cruciale kritiekpunten:

- Het vaststellen van het aantal maandelijks migrainedagen (MMDs) voor responders en non-responders in de s.c. CGRP-mAbs- en placebogroepen op basis van een formule leidde volgens het Zorginstituut tot foutieve verdelingen van patiënten over aantallen MMDs voor responders en non-responders. 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; zie § 2.1.
- Er was een verschil in de klinische relevantiegrens tussen de studies (tenminste 50% vermindering in aantal migraine- of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over

- 3 maanden) en het latere standpunt van de NVN betreffende de gepast gebruik afspraken (een vermindering van tenminste 50% in aantal migraine- of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden). Zoals aangegeven in het FT-rapport d.d. juni 2023 ontbraken in de RCT's met s.c. CGRP-mAbs 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. De mogelijke impact van deze andere, voor Nederland nu relevante, klinische relevantiegrens¹ op de kosteneffectiviteit is door de GF niet inzichtelijk gemaakt, omdat zij deze wijze van rapporteren onjuist vonden en de klinische relevantiegrens uit de studies onverkort wilden blijven gebruiken in de FE-analyse. Zij erkenden echter wel dat die niet overeenkwam met de nu in Nederland geldende gepast gebruik afspraken. Het Zorginstituut kon en wilde hier niet in meegaan, omdat de gepast gebruik afspraken de werkelijke klinische praktijk in Nederland het best weerspiegelen, en de GF op zijn minst de invloed hiervan inzichtelijk hadden kunnen en moeten maken; zie § 2.2.
- De schatting en onderbouwing van de productiviteitskosten waren onduidelijk wat betreft:
 1. Inzicht in de fit van het regressiemodel en alternatieve modellen voor presentisme,
 2. Onderbouwing en/of validering door klinische experts van de aanname dat de mate van presentisme 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 absentisme zoals geschat in het FE-rapport van het Zorginstituut bij CM (d.d. 26 april 2021) en in deze FE-analyse bij EM (aantal dagen absentisme bij CM zijn per MMD categorie lager ingeschat dan bij EM in dezelfde MMD categorie in dit FE-rapport). Verder was het bij de schatting van absentisme opvallend dat de aangeleverde AIC en BIC scores bij het gamma, log link model nogal verrassend uiteenliepen wat volgens het Zorginstituut niet kon kloppen. Omdat de productiviteitskosten een zeer cruciale inputparameter vormen voor de kosteneffectiviteitsschatting 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 had het Zorginstituut onvoldoende vertrouwen in de overgelegde schattingen daarvan; zie § 2.3.

1.2 Geregistreeerde indicatie

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

Claim van de GF:

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 MMD, als laatste behandeloptie 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).

De claim van de GF betreft dus een beperktere toepassing dan de geregistreeerde indicatie. Deze herbeoordeling betreft een nieuwe groepsaanvraag van de GF om de vergoedingsvoorwaarden van erenumab, fremanezumab en galcanezumab uit te breiden voor de subgroep therapieresistente EM. Deze aanvraag sluit aan bij de plaatsbepaling van een nieuwe werkgroep CGRP-mAbs van de NVN/NHV.^[3]

Sinds de initiële beoordeling in 2023 zijn voor deze indicatie geen andere behandelingen op de markt gekomen. Eptinezumab, atogepant en rimegepant zijn wel geregistreeerd voor EM, maar de registratiehouders hebben daarvoor geen vergoeding aangevraagd in afwachting van de uitkomst van de voorliggende groepsbeoordeling. Zij zijn dus wel op de markt, want ze staan in de taxen en kunnen worden afgeleverd. Zie voor meer informatie § 1.2 van het FT-rapport.^[2]

¹ Omdat het Zorginstituut dezelfde klinische relevantiegrenzen aanhoudt in FT- en FE-rapporten, is in dit FE-rapport ook de klinische relevantiegrens van het FT-rapport het uitgangspunt. De beroepsgroep heeft op 28 oktober 2024 aan ZIN schriftelijk bevestigd in te stemmen met de KR-grens van het FT-rapport.

2 Wijzigingen in FE-analyse

De GF hebben een herbeoordeling aangevraagd van de kosteneffectiviteit van de s.c. CGRP-mAbs bij profylaxe van therapieresistente EM bij volwassen patiënten. De onderliggende FE-analyse is in vergelijking met de initiële FE-analyse (2023) op diverse punten aangepast. Deze worden in de onderstaande paragrafen nader toegelicht. Gestart wordt met de beoordeling van de cruciale kritiekpunten die het Zorginstituut bij de initiële beoordeling heeft benoemd; zie § 1.1.1. Vervolgens wordt ingegaan op de additionele aanpassingen van de GF in het initiële FE-model; zie § 2.4 t/m 2.7.

2.1 Behandeleffecten (MMDs) gebaseerd op individuele patiëntendata

In de initiële beoordeling kon het Zorginstituut zich niet vinden in de manier waarop de GF het aantal MMDs voor responders en non-responders in de s.c. CGRP-mAbs- en placebogroepen hadden vastgesteld. Dit was een cruciaal kritiekpunt. Zij deden dit met een formule die volgens het Zorginstituut leidde tot foutieve verdelingen van patiënten over aantallen MMDs voor responders en non-responders; zie § 2.3.2. van het initiële FE-rapport (2023)^[2] en bijlage 1 voor meer gedetailleerde uitleg. Om deze modelparameters accurater te (kunnen) schatten zouden volgens het Zorginstituut de individuele patiëntdata (IPD) van de 3 relevante studies (FOCUS, LIBERTY en CONQUER) gepoold moeten worden 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 respons classificatie. Dus in feite conform tabel 13 in het initiële FE-rapport (2023) maar dan gebaseerd op proporties daadwerkelijke patiënten in de 4 subgroepen.

In het nu door de GF ingediende en aangepaste FE-dossier en FE-model is betreffende dit cruciale kritiekpunt aan het verzoek van het Zorginstituut voldaan. Allereerst zijn de STRIVE en EVOLVE studie buiten beschouwing gelaten in de pooling om te komen tot de empirische verdeling van MMDs. De GF hebben daarna ieder voor zich de MMDs geanalyseerd voor responders en non-responders in beide behandelarmen. Deze MMD-waarden zijn vervolgens verstrekt aan het iMTA, dat hiermee gepoolde MMD's heeft berekend. De uitkomsten van de meta-analyse zijn door iMTA gebruikt om de respons rates, aantal MMDs, en *AE-related discontinuation rates* te bepalen. Deze MMDs werden bepaald voor de totale CGRP- en placebogroepen en vervolgens verdeeld naar responders en non-responders.

In tabel 1 staan de gemiddelde MMD's op baseline en na behandeling voor responders en non-responders per behandelarm. De respons-rates zoals deze uit de meta-analyse zijn geschat, zijn ook daarin vermeld. Om de verandering ten opzichte van de initiële beoordeling (2023) inzichtelijk te maken staan in tabel 1 zowel de nieuw berekende parameters (voor deze herbeoordeling en dus gebaseerd op de IPD) als de oude parameters die zijn gebruikt in de initiële beoordeling (2023).

Tabel 1 Aantal MMDs op baseline en na behandeling voor responders en non-responders in de initiële beoordeling (IB) en in het aangepaste dossier voor deze herbeoordeling (HB) na exclusie van de STRIVE en EVOLVE studie en in HB berekend op basis van IPD.

	CGRP-mAbs HB (2024) [^]	CGRP-mAbs IB (2023)	Placebo HB (2024) [^]	Placebo IB (2023)
Number of MMDs at baseline	9.391	9.170	9.391	9.170
Treatment effect	-2.839	-2.792	-0.368	-0.376
All patient MMDs after treatment	6.552	6.378	9.023	8.794
Response rate	0.394	0.399	0.152	0.153
Responders MMDs after treatment	2.693	2.179 [#]	3.074	6.711 [#]
Non-responders MMDs after treatment	8.650	9.170 [*]	9.797	9.170 [*]

[^]alleen IPD gebruikt

^{*}aanname dat dit gelijk was aan MMD's op baseline

[#]berekend op basis van een formule

Vervolgens zijn de waarden uit tabel 1 (net als in de initiële beoordeling) gebruikt om de verdelingen van responders en non-responders per behandelgroep te simuleren over de

verschillende MMD categorieën. In tabel B2.1 in de bijlagen staan de MMD verdelingen zoals gebruikt in het aangepaste FE-model en zoals gebruikt in het initiële FE-model. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanpassing van de FE-analyse. Het hier beschreven effect is precies in lijn der verwachting. Het effect van de s.c. CGRP-mAbs in het initiële model blijkt inderdaad enigszins overschat. Deze aanpassing is voldoende om tegemoet te komen aan de eerdere kritiekpunten betreffende modellering van de MMD's voor responders en non-responders.

2.2 Invloed van aangepaste klinische relevantiegrens

Een tweede belangrijk punt van kritiek op de FE-analyse (2023) betrof het 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 het standpunt van de NVN betreffende de gepast-gebruik-afspraken (een vermindering van tenminste 50% in aantal migraine- of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden). In het FT-rapport (2023)^[2], dat de basis vormt voor de conclusie dat s.c. CGRP-mAbs ook bij profylaxe van therapieresistente EM voldoen aan de stand van de wetenschap, wordt gesteld dat in de RCT's met s.c. CGRP-mAbs uitkomsten of gegevens ontbreken over vermindering van tenminste 50% in aantal migraine- of hoofdpijndagen ten opzichte van baseline gemeten over tenminste 3 van 6 maanden. De impact van deze andere, voor Nederland relevante, klinische relevantiegrens² op de kosteneffectiviteit is tijdens de initiële beoordeling door de GF niet inzichtelijk gemaakt. Het Zorginstituut vond dit voor zijn definitieve besluitvorming over de kosteneffectiviteit echter cruciaal.

In het ingediende FE-dossier en FE-model waren twee extra scenarioanalyses uitgevoerd en beschreven om de invloed inzichtelijk te maken van het wel of niet toepassen van de stopcriteria in de dagelijkse klinische praktijk. In een scenario werd een alternatief responscriterium getoetst. In plaats van een responscriterium van 50% MMD-reductie na drie maanden (conform de uitkomstmaat in de drie RCTs), is een responscriterium onderzocht waarbij respons gedefinieerd is als tenminste 50% MMD-reductie in tenminste drie van de zes maanden. Voor dit scenario zijn ongepubliceerde data gebruikt van een open label extensiestudie met fremanezumab. Data voor de BSC arm waren niet beschikbaar. Daarom werd de data-input voor BSC in deze analyse gelijk gehouden. Er zijn voor dit responscriterium geen gegevens beschikbaar betreffende erenumab en galcanezumab. Op verzoek van het Zorginstituut hebben de GF tijdens de consultatie dit andere (voor de Nederlandse klinische praktijk meer relevante) responscriterium aangenomen in de base-case analyse. Tijdens de consultatie werden de ongepubliceerde en vertrouwelijke data door TEVA beschikbaar gesteld aan zowel het iMTA als aan het Zorginstituut middels een vertrouwelijke overeenkomst. Het Zorginstituut heeft deze data kunnen inzien en zelf kunnen gebruiken in het model, om zo te controleren hoe de ICER geschat is. Tijdens de consultatie heeft de beroepsgroep ook nogmaals bevestigd dat de klinische relevantiegrens voor beoordeling van effectiviteit uit bijlage 2 voor chronische migraine ook voor episodische migraine van toepassing moet zijn, met dien verstande dat de vereiste responder rate op minimaal 50% gesteld wordt (in 3 van de 6 maanden).

Verder is een scenarioanalyse uitgevoerd waarbij non-responders niet switchen naar geen behandeling. In het model wordt dit scenario gedraaid door een *response rate* van 100% aan te nemen voor de CGRP-mAbs en door de gemiddelde MMD-reductie van beide behandelarmen te gebruiken zonder onderscheid te maken in responders en non-responders. Dit is volgens de GF gedaan op uitdrukkelijk verzoek van het Zorginstituut, omdat volgens de reeds beschikbare declaratiedata (betreffende gebruik van s.c. CGRP-mAbs bij CM) veel minder patiënten met de behandeling stoppen dan te verwachten was op basis van de uitkomsten van de klinische studies. Dit scenario is te zien in tabel 7 als scenario 14.

Op basis van de vertrouwelijke fremanezumab data heeft het Zorginstituut nu zelf in het model de aanpassingen kunnen doen in de base-case analyse gebaseerd op het responscriterium van tenminste 50% MMD vermindering ten opzichte van baseline in tenminste 3 van de 6 maanden. Meer patiënten worden dan als responder aangemerkt. De effectiviteit bij de responders wordt iets lager en . In tabel 2 staan de gemiddelde MMD's op baseline en na behandeling voor

² Omdat het Zorginstituut dezelfde klinische relevantiegrenzen aanhoudt in FT- en FE-rapporten, is in dit FE-rapport ook de klinische relevantiegrens van het FT-rapport het uitgangspunt. De beroepsgroep heeft op 28 oktober 2024 aan ZIN schriftelijk bevestigd in te stemmen met de KR-grens van het FT-rapport.

responders en non-responders per behandelarm in de nieuwe base-case op basis van het aangepaste responscriterium. Dus eigenlijk tabel 1 aangepast naar de nieuwe situatie.

Tabel 2 Aantal MMDs op baseline en na behandeling voor responders en non-responders in de aangepaste base-case analyse op basis van de voor de Nederlandse klinische praktijk meest realistische responscriterium.

	CGRP-mAbs HB (2024)	Placebo HB (2024)	Bron
Number of MMDs at baseline	9.391	9.391 ^a	Meta-analyse o.b.v. IPD
Treatment effect	Vertrouwelijk ^b	-0.368	Meta-analyse o.b.v. IPD
All patient MMDs after treatment	Vertrouwelijk ^b	9.023	Meta-analyse o.b.v. IPD
Response rate	Vertrouwelijk ^b	0.152	Meta-analyse o.b.v. IPD
Responders MMDs after treatment	Vertrouwelijk ^b	3.074	Meta-analyse o.b.v. IPD
Non-responders MMDs after treatment	Vertrouwelijk ^b	9.797	Meta-analyse o.b.v. IPD

Abbreviation: CGRP, calcitonin gene-related peptide; MMDs, monthly migraine days.

^a Set equal to the number of MMDs at baseline in the group of CGRP inhibitors.

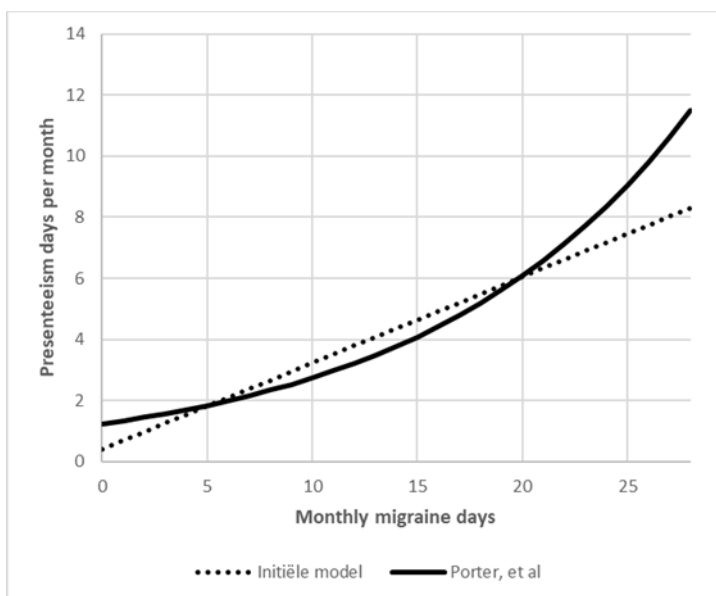
^b Information confidentially provided by TEVA to iMTA; data is provided to ZIN by TEVA directly

Het Zorginstituut kan zich vinden in de aangepaste klinische relevantiegrens en heeft voldoende inzicht verkregen in de achterliggende vertrouwelijke data. De nieuwe base-case analyse zal hierop worden aangepast (zie paragraaf 2.8) evenals de resultaten in hoofdstuk 3.

2.3 Meer transparantie over de schattingen van productiviteitskosten

In de initiële FE-analyse (2023) bestonden onduidelijkheden over de achtergrond van de schatting en onderbouwing van de productiviteitskosten. De productiviteitskosten vormen een zeer cruciale inputparameter voor de kosteneffectiviteitsschatting van een behandeling voor een aandoening als migraine. Voldoende vertrouwen in de schatting van deze productiviteitskosten is daarom essentieel om daar conclusies aan te kunnen verbinden. Dit vertrouwen was er niet bij de initiële beoordeling. In de nu voorliggende FE-analyse zijn de schattingen transparant én beter onderbouwd.

Het was voor het Zorginstituut niet duidelijk in hoeverre de fit van het gamma model adequaat was voor schatting van presenteïsme. Er waren namelijk geen alternatieve modellen gefit en getest, en van het model dat gebruikt werd, was niet inzichtelijk gemaakt hoe goed dit model fitte op de gebruikte data. In het initiële FE-model (2023) werd het verband tussen het aantal MMD's en het aantal presenteïsme-dagen gebaseerd op een analyse van de MIDAS vragenlijsten in de STRIVE (EM) en 20120295 (CM) studies. Kortgezegd bleek uit deze dataset een lineair verband van 0,282 extra presenteïsme-dag per extra MMD. Het Zorginstituut maakte bezwaar tegen deze aanpak, en met name tegen de aanname dat het verband gelijk (lineair) is voor zowel patiënten met EM als patiënten met CM. In de voorliggende analyse wordt nu gebruik gemaakt van data over het verband tussen MMD en presenteïsme uit de wetenschappelijke publicatie van Porter et al.^[4] Deze studie is gebaseerd op de STRIVE (EM), ARISE (EM) en 20120295 (CM) studies. Deze studie bevat nog steeds patiënten met CM. Volgens de GF is dit nu echter geen kritiekpunt meer, omdat het berekende verband niet meer lineair is maar eerder exponentieel (Figuur 1).



Figuur 1: Verband tussen MMD en presenteeïsme dagen per maand volgens het initiële gezondheids-economische model en volgens Porter, et al.^[4] (N.B.: deze figuur is door de GF ook besproken met de zes Nederlandse neurologen)

Volgens deze nieuwe bron is het effect van een extra migraine dag bij EM patiënten (<15 MMD's per maand) lager dan bij CM patiënten (≥15 MMD's per maand). Dit past bij de kritiek van het Zorginstituut dienaangaande en de hypothese dat EM patiënten "wat meer kunnen opladen" dan CM patiënten.^[2] Het non-lineaire verband tussen MMD en presenteeïsme is verwerkt in het nieuwe FE-model. De studie van Porter et al.^[4] is in een ronde tafel sessie voorgelegd aan zes Nederlandse neurologen (die ook lid zijn van de NHV). Hun geconsolideerde reactie daarop is bijgevoegd aan het nieuwe FE-dossier. De zes Nederlandse neurologen blijken het eens te zijn met het Zorginstituut dat een CM migrainedag zwaarder zou kunnen wegen dan een EM migraine dag bij het bepalen van het effect op presenteeïsme en dat er derhalve een non-lineair verband zou kunnen bestaan. Kanttekening hierbij is volgens hen dat bij EM het maximaal aantal migrainedagen beperkt is ten opzichte van CM. Dat impliceert dat patiënten met EM in het begin van de curve zitten (tot circa 10 MMD's). Zij constateren dat in deze range de lineaire en exponentiële curve nog grotendeels gelijk lopen. De waarden van Porter et al. zijn ook gebruikt als input in het FE-dossier van CM.^[1] Op verzoek van het Zorginstituut zijn de waarden van Porter et al. nu in de base-case analyse ook voor absenteïsme gebruikt. Het gebruik van de resultaten van Porter et al. lijkt het Zorginstituut meer realistisch. Dit komt tegemoet aan de kritiek met betrekking tot het effect van migrainedagen op presenteeïsme en absenteïsme bij EM in vergelijking met CM. Volgens het Zorginstituut is het ook methodologisch zuiverder en vooral transparanter om presenteeïsme en absenteïsme op dezelfde bron te baseren. Er is daarnaast een scenarioanalyse uitgevoerd op grond van de initiële bronnen voor presenteeïsme en absenteïsme zoals gebruikt in het initiële FE-model (2023). De impact van het gebruik van verschillende bronnen is nu inzichtelijk. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden. De productiviteitsschattingen zoals gebruikt in het FE-model zijn nu voldoende duidelijk. Tabel 3 rapporteert de regressieschattingen die in het nieuwe FE-model zijn gebruikt voor de hoeveelheid presenteeïsme en absenteïsme per maand. In tabel B2.2 in de bijlage staan de productiviteitskosten per MMD categorie weergegeven zoals gebruikt in de initiële beoordeling (IB) en in de voorliggende herbeoordeling (HB). Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aangepaste productiviteitskosten.

Tabel 3. Regressieschattingen voor de hoeveelheid presenteeïsme en absenteïsme

MMDs	Number of absenteeism days per month	Number of presenteeism days per month
0	0.554	1.234
1	0.593	1.337
2	0.634	1.448

3	0.678	1.568
4	0.725	1.698
5	0.776	1.839
6	0.830	1.991
7	0.888	2.156
8	0.950	2.335
9	1.016	2.529
10	1.086	2.739
11	1.162	2.966
12	1.243	3.212
13	1.330	3.478
14	1.422	3.767
15	1.521	4.079
16	1.627	4.418
17	1.741	4.784
18	1.862	5.181
19	1.991	5.611
20	2.130	6.076
21	2.278	6.580
22	2.437	7.126
23	2.607	7.717
24	2.788	8.357
25	2.983	9.050
26	3.190	9.801
27	3.413	10.614
28	3.650	11.494

2.4 Afname in behandel­effect na verloop van tijd (*treatment waning*)

In de initiële beoordeling (2023) gaf het Zorginstituut aan dat er onzekerheid was over de langetermijneffecten van s.c. CGRP-mAbs. In het initiële FE-model (2023) werd aangenomen dat het effect van de s.c. CGRP-mAbs continu aanhoudt. Er werd geen rekening gehouden met een mogelijke afname in het behandel­effect. Het Zorginstituut heeft de GF daarom verzocht om deze aanname te laten valideren door Nederlandse klinische experts. Volgens het Zorginstituut hadden de GF tenminste een scenarioanalyse kunnen en moeten toevoegen waarin het behandel­effect over de tijd gedeeltelijk afneemt. Dit was in 2021 immers ook gedaan bij de beoordeling van de s.c. CGRP-mAbs voor de profylaxe van CM. In dat scenario werd aangenomen dat het behandel­effect van s.c. CGRP-mAbs lineair afneemt over een tijdsperiode van 10 jaar, uitkomend op gelijke gemiddelde MMDs voor s.c. CGRP-mAbs en placebo. Hoewel het Zorginstituut een dergelijk scenario ook bij de FE-analyse van EM (2023) belangrijk vond, werd het ontbreken daarvan niet als een cruciaal kritiekpunt aangemerkt. Het was immers niet doorslaggevend in de besluitvorming van de WAR en het Zorginstituut dat de FE-analyse (2023) methodologisch niet voldoende was. De GF hebben nu op eigen initiatief een additionele aanpassing in het nieuwe FE-model gedaan om een afname in het behandel­effect van de s.c. CGRP-mAbs en placebo te kunnen modelleren.

Tijdens de wetenschappelijke adviesaanvraag (WA) in april 2024 aan het Zorginstituut en de WAR hebben de GF hun plan van aanpak omtrent deze aanpassing in het FE-model uitvoerig uiteengezet. Ze gaven aan dat uit open-label data van een van de s.c. CGRP-mAbs bleek dat het behandelingseffect tenminste 5 jaar behouden blijft.^[5] Echter bleek weinig bekend over het aanhouden van dit effect op de nog langere termijn. Volgens hen was bekend dat de placeborespons bij migraine meerdere maanden kan aanhouden,^[6] maar ook dat niet bekend is hoe lang dit effect op de lange termijn aanhoudt indien doorbehandeld wordt met placebo. Vanwege dit gebrek aan literatuurdata hebben zij hierover input verzameld tijdens de ronde tafel sessie met de zes Nederlandse neurologen. De GF gaven in hun WA-aanvraag aan dat hiervoor verschillende identieke en tijd-agnostische figuren zijn gebruikt als visueel hulpmiddel, bestaande uit de volgende onderdelen: A. De tijd voordat een eventuele afname van het behandelingseffect begint; B. De tijd waarna een afname van het behandelingseffect is gestabiliseerd (maximaal is verdwenen); C. Een eventueel overgebleven behandelingseffect (residueel effect); en D. Het punt waarop het effect dusdanig is verdwenen dat de behandeling wordt gestaakt. Ten tijde van de WA gaven de GF aan dat de uit de ronde tafel sessie verkregen aannames zouden worden verwerkt in het nieuwe FE-model. Er zouden tevens scenario-analyses worden uitgevoerd om de invloed van de aannames te kunnen beoordelen. Het Zorginstituut en de WAR hadden op dat moment echter geen inzage in een conceptversie van het aangepast FE-dossier of het nieuwe FE-model. Er was in dit kader ook geen (concept)verslag van de ronde tafel sessie overgelegd.

Op grond van de mondelinge toelichting/uitleg vonden het Zorginstituut en de WAR de voorgestelde opzet en het visuele hulpmiddel voldoende als A, B, C, en D adequaat verwerkt werden in het nieuwe FE-model; apart voor de s.c. CGRP-mAbs en placebo. Daarbij was essentieel dat de spreiding in antwoorden tussen experts werd gerapporteerd, en dat deze antwoorden als input zouden dienen voor scenario-analyses. Het Zorginstituut verzocht ook nadrukkelijk om de onzekerheid van de experts over hun schattingen van A-D te documenteren, en dit (na pooling) mee te nemen in de probabilistische analyse. De schatting voor D diende identiek te worden toegepast op zowel de s.c. CGRP-mAbs als placebo. Ook heeft het Zorginstituut tijdens het WA twijfels geuit over de wetenschappelijke deugdelijkheid en onafhankelijkheid van de studie, die wordt gebruikt voor de aanname over het behoud van het behandelingseffect van s.c. CGRP-mAbs. De studie van Ashina et al. ^[5] is namelijk gesponsord door Amgen, en de auteurs hebben een lange lijst met conflicterende belangen gerapporteerd met de drie GF en andere geneesmiddelfabrikanten. Het was volgens de WAR opvallend en wetenschappelijk lastig te duiden dat het grootste effect feitelijk pas optreedt na week 12, als de open-label fase start. De GF geven als reactie hierop aan dat de gerandomiseerde fase van 12 weken in de studie van Ashina et al. een fase 2 dose-finding trial was, waarin relatief lage doseringen erenumab werden gebruikt (7 en 21 mg; slechts een deel met de nu beschikbare 70 mg dosering). Pas vanaf de open-label fase werden alle patiënten behandeld met de nu commercieel beschikbare doseringen van 70 of 140 mg. De conclusie die getrokken kan worden uit deze publicatie is volgens de GF dan ook dat de werkzaamheid tot 5 jaar aanhield in de open-label behandelingsfase van het onderzoek (zoals ook de EMA concludeerde en is opgenomen in de SmPC van erenumab), maar niet dat het effect van de commercieel beschikbare s.c. CGRP-mAbs pas stijgt na 12 weken behandeling.

Nu het nieuwe FE-model beschikbaar is, kan het Zorginstituut beoordelen hoe de aannames over afname in behandelingseffect daarin zijn verwerkt. Volgens de GF hebben de zes Nederlandse neurologen het volgende antwoord gegeven op de vraag over de mogelijke afname in behandelingseffect van de s.c. CGRP-mAbs na verloop van tijd: "Vanuit een reflectie over de literatuur waarin 5 jaars data bekend zijn en vanuit de ervaring van de klinische experts die een tijdsperiode van 4-5 jaar beslaat, concluderen de experts dat er geen *treatment waning* wordt gezien en dat verwacht wordt (mede op theoretische gronden) dat het effect behouden blijft zolang er behandeld wordt."³

Op de vraag over het aanhouden van het placebo-effect na verloop van tijd zouden zij het volgende antwoord gegeven hebben: "Omdat het doorbehandelen met placebo niet in de dagelijkse praktijk plaatsvindt maar slechts in modelmatige kosteneffectiviteitsstudies, is het voor de klinische experts moeilijk hier antwoord op te geven. De experts zien aan de hand van

³ Dit is de letterlijke tekst uit het gespreksverslag.

klinische studies dat wanneer de placebogroep stopt, in dit geval bij de CGRP-remmers, na 12 weken, dat het placebo-effect gaat afnemen. De klinische experts verwachten dat het placebo-effect na 6 maanden geheel is afgenomen en er een residuaal effect overblijft van 10%. De artsenverklaring is vervolgens leidend om de behandeling te staken bij patiënten indien zij niet (langer) voldoen aan het responscriterium".⁴

Uit deze geconsolideerde antwoorden, die het Zorginstituut niet per afzonderlijke expert heeft kunnen inzien, concluderen de GF dat het placebo-effect na een bepaalde periode verdwijnt, maar dat bij de s.c. CGRP-mAbs het behandelings-effect niet afneemt. Ten opzichte van het initiële FE-model (2023) is het nieuwe FE-model nu dienovereenkomstig aangepast: het placebo-effect verdwijnt na verloop van tijd – en blijft niet meer constant over de tijd zoals in het initiële FE-model –, maar het behandelings-effect van de CGRP-mAbs neemt nog altijd niet af. In het FE-model neemt het placebo-effect nu na 6 maanden lineair af – dus neemt het aantal MMDs toe – tot een residueel effect van 10%. Daarnaast zijn twee scenario-analyses toegevoegd: 1) Er treedt geen *treatment waning* op – niet voor placebo en niet voor CGRP-mAbs –, dus eigenlijk de base-case analyse uit het initiële FE-model en 2) Er is na 5 jaar wel een afname in behandelings-effect bij de s.c. CGRP-mAbs over een periode tot 10 jaar met een residueel effect van 10%.

Tijdens de consultatie heeft het Zorginstituut de beroepsgroep nogmaals de vraag voorgelegd in hoeverre zij verwachten dat er *treatment waning* op zal treden van zowel de s.c. CGRP-mAbs als bij placebo. De beroepsgroep gaf aan dat er geen gegevens bekend zijn over een aanhoudend effect in de placebogroep na staken van de placebo-behandeling >6 maanden, zonder alternatieve behandeling. Enerzijds is langdurige placebo-behandeling onethisch en klinisch niet relevant. Anderzijds wordt het placebo-effect voor een belangrijk deel bepaald door de setting waarin deze gemeten wordt, namelijk een clinical trial. Het is dus niet enkel een afspiegeling van het natuurlijk beloop van de aandoening waarin deze respons optreedt. Daarentegen is de schatting van de experts gebaseerd op de klinische ervaring met het natuurlijke beloop bij een uitbehandelde groep patiënten. In de discussie tijdens de ronde tafel sessie werd duidelijk dat het voor de experts niet goed mogelijk was een indruk te krijgen van een hypothetisch, non-naturalistisch scenario gebaseerd op MMDs. Om toch een inschatting te kunnen maken werd ervoor gekozen de vraagstelling te benaderen vanuit de ervaringen van experts met niet-bewezen alternatieve behandelingen, die buiten het medische circuit worden aanbevolen. Het was een gedeelde observatie van de experts dat deze behandelingen in eerste instantie op enthousiasme van patiënten kunnen rekenen, maar dat het effect na 6 maanden volledig verdwenen is. Er was dus een brede consensus dat het residuaal effect na 6 maanden zeker niet meer dan 10% bedroeg.

Ook geeft de beroepsgroep aan dat wat betreft het late maximale effect van erenumab in de studie van Ashina et al. (2021)⁵ ze denken dat dit de toename van effectiviteit is die vaker wordt gezien wanneer in dubbelblinde naar de open-label fase wordt gegaan. Dit zal waarschijnlijk volgens hen voor een groot deel een methodologische oorzaak hebben.

Het Zorginstituut kan zich gelet op het ambivalente karakter van de input van de klinische experts nog steeds niet vinden in de aanpassingen betreffende afnemende behandelings-effecten, omdat de onderliggende aannames niet veel beter onderbouwd zijn dan bij de initiële beoordeling. Er zijn hiervoor nog altijd geen data uit klinisch-wetenschappelijk onderzoek aangeleverd, die dit in ieder geval plausibel zouden kunnen maken. De GF baseren zich enkel op uitspraken van zes Nederlandse neurologen die zij hierover bevestigd hebben. Uit het geconsolideerde gespreksverslag en het antwoord dat het Zorginstituut tijdens de consultatie van de beroepsgroep heeft ontvangen blijkt echter niet dat er met veel zekerheid gesteld kan worden dat er sprake zou zijn van een afnemend effect in de BSC groep over de lange termijn. Het Zorginstituut is er in deze context ook niet van overtuigd dat er met veel zekerheid een wetenschappelijk betrouwbare uitspraak gedaan kan worden over het wel of niet afnemen van het behandelings-effect van s.c. CGRP-mAbs na verloop van tijd. Dit blijft dus een onzekere factor, hoewel de impact daarvan wel voldoende inzichtelijk is gemaakt door de toegevoegde scenario-analyses. In de base-case analyse van het Zorginstituut is deze aanpassing van de GF niet doorgevoerd en zal er uitgegaan worden van dezelfde aannames hierover zoals gedaan in de initiële beoordeling (2023). Dit betekent geen *treatment waning* meenemen; niet voor placebo en niet voor de s.c. CGRP-mAbs. In de GF base-case analyse wordt er uitgegaan van een

afname in placebo-effect over de tijd en wordt dus inzichtelijk gemaakt wat deze andere aanname betekent voor het resultaat.

2.5 Verandering in discontinuering na verloop van tijd

In het nieuwe FE-model is door de GF de afname in discontinuatie na verloop van tijd aangepast. In het initiële FE-model (2023) werd aangenomen dat de discontinuatie (door non-compliance, bijwerkingen of zwangerschap) constant was gedurende het model (2,38% per cyclus van 12 weken). Hoewel door het Zorginstituut niet expliciet geadresseerd als kritiekpunt, had het Zorginstituut de GF tijdens de consultatieronde in 2023 wel verzocht om een scenario-analyse op te nemen met een lagere stopkans. Zij hebben toen de stopkans verlaagd naar 1,19%. Om dit uitgebreider te kunnen adresseren in het nieuwe FE-model, hebben de GF dit onderwerp ook besproken tijdens hun ronde tafel sessie met de zes Nederlandse neurologen. Er is daarbij een visueel hulpmiddel gebruikt met als referentiepunten de discontinuatiepercentage in het initiële EM model (2,38% per 12 weken) en de (lagere) discontinuatiepercentage- in het in 2021 beoordeelde CM model (1,01% per 12 weken).^[1] De zes Nederlandse neurologen gaven volgens de GF aan te verwachten dat na een jaar de discontinuering (vanwege non-compliance, bijwerkingen of zwangerschap) afneemt omdat patiënten gewend raken aan de geneesmiddelen. Zij verwachten dat na 2 jaar de curve zal afvlakken en uiteindelijk horizontaal gaat lopen. Het is echter volgens hen niet mogelijk exact aan te geven hoe de lijn zal verlopen. Tevens wijzen zij erop dat in de (door de GF) gepresenteerde curve niet lijkt te zijn ingebouwd dat patiënten op een gegeven moment stoppen met de behandeling vanwege menopauze.

Het nieuwe FE-model is door de GF aangepast op dit punt. Er wordt nu vanuit gegaan dat de eerste twee jaar per (12 weken) cyclus de discontinuatie-rate 2,38% is. Hierna neemt het percentage lineair af tot 0% na 20 jaar. In het initiële FE-model (2023) werd uitgegaan van een constante 2,38% stopkans voor de hele tijdshorizon. Er zijn door de GF twee scenario-analyses toegevoegd om de invloed van deze herziene aanname inzichtelijk te maken. Scenario 1 gaat uit van een stopkans van 2,38% per cyclus voor de gehele tijdshorizon (dus zoals de base-case analyse in het initiële model). In scenario 2 wordt gedurende de eerste twee jaar in het model uitgegaan van 2,38% stopkans per cyclus en na twee jaar van 0% stopkans.

Het Zorginstituut blijft uitgaan van de stopkans in de base-case analyse zoals deze was tijdens de initiële beoordeling in 2023: een constante stopkans van 2,38% per cyclus gedurende de hele tijdshorizon. Het is volgens het Zorginstituut nog steeds niet zeker hoe de discontinuering precies verloopt, en dit blijft dus een onzekere factor in de FE-analyse.

2.6 Actualisatie kosten

De GF hebben op eigen initiatief alle kosten in de nieuwe FE-analyse bijgewerkt naar het prijsniveau van 2023. Het Zorginstituut verzocht tijdens de consultatie de GF alle kosten aan te passen naar het prijsniveau van 2024. De GF hebben dit tijdens de consultatie aangepast. Echter benadrukken ze wel dat de jaarmutatatie cijfers over 2024 pas in 2025 bekend worden. Daarom hebben zij zich nu gebaseerd op de meest recente maandmutaties van 2024 in de nieuwe base-cases (gemiddelde van januari 2024 t/m september 2024). Deze zo recent mogelijke indexatie levert een (iets) gunstigere ICER op vanwege hogere zorgkosten die bespaard worden met de s.c. CGRP-mAbs.

2.7 Actualisatie prijzen van s.c. CGRP-mAbs

De GF geven in de nieuwe FE-analyse aan dat de lijstprijzen van erenumab, fremanezumab en galcanezumab per oktober 2024 zullen dalen. Deze circa 8% prijsdaling is aangekondigd in de appendix van de Staatscourant nummer 18861, waarin maximum medicijnprijzen worden gepubliceerd die ingaan vanaf 1 oktober 2024.^[7] Volgens de GF worden de medicijnprijzen (per vier weken) van de s.c. CGRP-mAbs dan excl. BTW €384,81 per dosis erenumab (was €450), €408,46 per 4 weken dosis galcanezumab (was €415), en €425,86 per 4 weken dosis fremanezumab (was €462). Aannemende dat elk middel een marktaandeel heeft van 33,3%, wordt in het nieuwe FE-model de prijs van een s.c. CGRP-mAb gezet op €406,47 per dosis. Dit was in de initiële beoordeling (2023) €443. De kosten per 12-weekse cyclus zijn dan €1.219,40. In de initiële beoordeling was dit €1.329. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanpassing in de nieuwe FE-analyse.

2.8 Definitie van definitieve base-case analyse voor het Zorginstituut

Op basis van de aanpassingen van de GF in de initiële base-case analyse zoals beschreven en beoordeeld in § 2.1 t/m 2.7 wil het Zorginstituut in deze § de volgens hem meest realistische en betrouwbare uitgangspunten voor de base-case analyse definiëren. Het Zorginstituut verzocht de GF om de definitieve base-case analyse als volgt uit te werken:

- Baseer het aantal MMDs voor responders en non-responders in de s.c. CGRP-mAbs- en placebogroepen op de IPD van de drie klinische studies; zie § 2.1 (hieraan is voldaan).
- Gebruik het (voor de Nederlandse praktijk relevant) responscriterium van tenminste 50% vermindering in MMD's ten opzichte van baseline gedurende tenminste 3 maanden van de 6 maanden met als inputwaarden de data van de fremanezumab studie.; zie § 2.2 (hieraan is voldaan).
- Gebruik de nieuwe (meer realistische) productiviteitsschatting voor presentisme en absentisme gebaseerd op de studie van Porter et al. zie §2.3 (hieraan is voldaan).
- Neem aan dat geen *treatment waning* optreedt noch voor placebo noch voor de s.c. CGRP-mAbs, zoals bij de initiële beoordeling uit 2023; zie §2.4 (hieraan is deels voldaan, omdat de GF van mening blijven dat er wel sprake moet zijn van een afnemend placebo-effect).
- Ga uit van een stopkans van 2,38% per cyclus voor de gehele tijdshorizon, zoals in de base-case analyse in het initiële FE-model (2023); zie §2.5 (hieraan is deels voldaan, omdat de GF van mening blijven dat er uitgegaan moet worden van een afnemend discontinueringspercentage op de langere termijn).
- Pas alle kosten aan naar het prijsniveau van 2024; zie §2.6 (hieraan is voldaan).
- Pas de prijzen van alle s.c. CGRP-mAbs aan conform de prijzen in de taxen van oktober 2024. Indien dat aantoonbaar voor één of meer van de s.c. CGRP-mAbs niet mogelijk is, handhaaf dan de prijzen uit de initiële beoordeling (2023); zie §2.7 (hieraan is voldaan).

Naast de door het Zorginstituut meest realistisch geachte base-case analyse hebben de GF het Zorginstituut tijdens de consultatie verzocht om ook de door de GF meest realistische geachte base-case analyse aan de WAR en de Minister voor te leggen. Er worden in het resultaten hoofdstuk (hoofdstuk 3) daarom naast de zogenaamde ZIN- base case analyse ook een GF base case scenario beschreven.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

In dit hoofdstuk worden eerst de totale en incrementele quality-adjusted life years (QALY's) en kosten beschreven en vervolgens de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER). Hierbij worden de resultaten van de initiële FE-analyse (2023) en de nieuwe, voorliggende FE-analyse met elkaar vergeleken. Tenslotte wordt ingegaan op de (extra aangeleverde) scenarioanalyses, waaronder ook de door de GF meest realistisch geachte base-case analyse.

3.1 Totale en incrementele effecten

Door de aanpassingen in het modelleren van de s.c. CGRP-mAbs zijn de QALY's van zowel de CGRP-mAbs als de BSC arm veranderd. In tabel 4 zijn de QALY's per behandelarm in het initiële dossier (2023) en het nieuwe, voorliggende dossier weergegeven. Dit is gedaan per aanpassing, zodat zichtbaar is voor welke verandering elke afzonderlijke aanpassing zorgt ten opzichte van de voorgaande aanpassing. Er wordt onderscheid gemaakt in de voor het Zorginstituut cruciale aanpassingen en de extra uitgevoerde (en ongevraagde) aanpassingen.

In de tabel is te zien dat de voor het Zorginstituut cruciale aanpassingen (IPD) leiden tot een afname in het aantal QALY's in de s.c. CGRP-mAbs groep (van 15,510 naar 15,437 QALY's) en tot vrijwel geen verandering in de BSC groep (15,254 versus 15,256 QALY's). Het incrementele QALY verschil neemt hierdoor af van 0,256 in het initiële FE-model (2023) naar 0,181 in het nieuwe FE-model. Er is ook inzichtelijk gemaakt wat de QALY's zullen zijn als wordt uitgegaan van de andere (meer op de klinische praktijk gerichte) relevantiegrens van 50% MMD afname in tenminste 3 van de 6 maanden. Dan stijgen de QALY's in de s.c. CGRP-mAbs groep naar 15,552, wat resulteert in een QALY verschil van 0,296. Dit is volgens het Zorginstituut de meest realistische schatting voor de base-case analyse.

Doordat de GF ook zelf extra aannames in het model hebben aangepast (zie § 2.4 en 2.5) leidt dat tot een QALY stijging in de s.c. CGRP-mAbs groep (naar 15,639 QALY's) en tot een QALY daling in de BSC groep (naar 15,163 QALY's). Dit resulteert in een grotere QALY winst in de nieuwe base-case analyse ten opzichte van de initiële base-case analyse en ten opzichte van de ZIN base-case (0,476 versus 0,256 versus 0,296).

Tabel 4: QALY's per behandelarm in het initiële en in het voorliggende dossier (weergegeven per aanpassing)

	s.c. CGRP-mAbs	BSC	incrementeel
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Initiële beoordeling (initiële base-case 2023)	15,510	15,254	0,256
Cruciale aanpassingen			
Herbeoordeling aanpassing 1: IPD (cruciale aanpassing)	15,437	15,256	0,181
Herbeoordeling aanpassing 2: MCID (cruciale aanpassing)	15,552	15,256	0,296
Herbeoordeling aanpassing 3: andere schatting productiviteitskosten (cruciale aanpassing)	15,552	15,256	0,296
Herbeoordeling aanpassing 6: prijsniveau 2024	15,552	15,256	0,296

Herbeoordeling aanpassing 7: 8% daling prijs CGRP-mAbs	15,552	15,256	0,296
Base-case ZIN	15,552	15,256	0,296

Additionele aanpassingen GF, niet op verzoek van ZIN#

Herbeoordeling aanpassing 5: afname stopkans na verloop van tijd	15,639	15,278	0,360
Herbeoordeling aanpassing 4: wel treatment waning placebo	15,639	15,163	0,476
Nieuwe base-case GF	15,639	15,163	0,476

Deze aanpassingen zijn op volgorde geplaatst van volgens het Zorginstituut meest realistische naar minst realistische QALY winst. Het Zorginstituut heeft namelijk twijfels bij de aanpassing over de discontinuering en het aanpassen van de afname in placebo-effect. Daarom wordt deze aanpassing op het laatst geplaatst. Elke aanpassing is gedaan ten opzichte van de aanpassing (regel) ervoor. Dus aanpassing 6 is gedaan bovenop alle aanpassingen in de rijen erboven.

3.2 Totale en incrementele kosten

Tabel 5 bevat een overzicht van de totale en incrementele kosten in de initiële beoordeling en in deze herbeoordeling. Hierbij zijn de totale kosten per behandelarm in het initiële dossier (2023) en het nieuwe, voorliggende dossier weergegeven. Dit is gedaan per aanpassing, zodat zichtbaar is voor welke verandering elke afzonderlijke aanpassing zorgt ten opzichte van de voorgaande aanpassing. Er wordt onderscheid gemaakt in de voor het Zorginstituut cruciale aanpassingen en de extra uitgevoerde (en ongevraagde) aanpassingen.

In de tabel is te zien dat de voor het Zorginstituut cruciale aanpassing betreffende het gebruik van de IPD leidt tot een toename in de totale kosten van de patiënten die met s.c. CGRP-mAbs en die met BSC behandeld worden. Als wordt uitgegaan van de andere (meer op de klinische praktijk gerichte) relevantiegrens van 50% MMD afname in tenminste 3 van de 6 maanden, dan zorgt dat voor hogere kosten in de s.c. CGRP-mAbs groep. De cruciale aanpassing van de productiviteitsschattingen (bovenop de IPD en MCID aanpassing) leidt tot lagere kosten in beide groepen. De incrementele kosten nemen echter wel toe tot €15.918.

Doordat de GF ook zelf extra aannames in het model hebben aangepast (zie § 2.4 en 2.5) leidt dat tot een stijging in kosten in beide groepen, maar uiteindelijk toch tot lagere incrementele kosten. Die lagere incrementele kosten worden vooral veroorzaakt door de aangenomen 8% prijsdaling van de s.c. CGRP-mAbs en de aangepaste aanname over afnemend behandel-effect in de BSC groep (base-case GF).

In de nieuwe base-case analyse van de GF is het verschil tussen de totale kosten van de s.c. CGRP-mAbs-arm en de BSC-arm groter geworden ten opzichte van de initiële beoordeling (2023); van €2.489 naar €9.344. Als alleen naar de door het Zorginstituut als cruciaal aangemerkte aanpassingen wordt gekeken (+actualisering kosten naar 2024 prijsniveau en 8% daling van prijzen van de s.c. CGRP-mAbs), dan is het verschil in totale kosten €11.937; dus nog groter.

Tabel 5: Totale en incrementele kosten in de initiële beoordeling (IB) en in de herbeoordeling

	s.c. CGRP-mAbs	BSC	incrementeel
Totale kosten (verdisconteerd) initiële beoordeling	€188.352	€185.863	€2.489
Cruciale aanpassingen			
Herbeoordeling aanpassing 1: IPD (cruciale aanpassing)	€191.696	€185.289	€6.407

Herbeoordeling aanpassing 2: MCID (cruciale aanpassing)+	€193.378	€185.289	€8.089
Herbeoordeling aanpassing 3: andere schatting productiviteitskosten (cruciale aanpassing)+	€140.654	€124.735	€ 15.918
Herbeoordeling aanpassing 6: prijsniveau 2024	€161.269	€147.208	€14.061
Herbeoordeling aanpassing 7: 8% daling prijs CGRP-mAbs	€159.145	€147.208	€11.937
Base-case ZIN	€159.145	€147.208	€11.937

Additionele aanpassingen GF, niet op verzoek van ZIN#

Herbeoordeling aanpassing 5: afname stopkans na verloop van tijd	€160.255	€146.503	€13.752
Herbeoordeling aanpassing 4: wel treatment waning placebo	€160.255	€150.911	€9.344
Nieuwe base-case GF	€160.255	€150.911	€9.344

Deze aanpassingen zijn op volgorde geplaatst van volgens het Zorginstituut meest realistische naar minst realistische incrementele kosten. Het Zorginstituut heeft twijfels over de aanpassing van de discontinuering en het aanpassen van de afname in placebo-effect door de GF. Daarom worden deze aanpassingen pas op het laatst geplaatst. Elke aanpassing is gedaan ten opzichte van de aanpassing (regel) ervoor. Dus aanpassing 6 is gedaan bovenop alle aanpassingen in de rijen erboven.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

In tabel 6 staan de ICERs weergegeven, die het resultaat zijn van de aanpassingen in het initiële FE-model. Het Zorginstituut maakt daarbij onderscheid tussen de cruciale aanpassingen en de extra ongevraagd uitgevoerde aanpassingen. De aanpassingen door IPD gebruik, gebruik van eigen inputwaarden door het Zorginstituut om de voor Nederland meer relevante klinische relevantiegrens weer te geven, het gebruik van meer realistische productiviteitsschattingen en aanpassing aan de 2024 prijzen resulteren in een ICER van €40.364/QALY. Dat is veel hoger dan de ICER in de initiële beoordeling (2023), toen door de GF een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €9.718 per gewonnen QALY werd geconcludeerd. Het Zorginstituut vond deze ICER toen echter niet betrouwbaar vanwege de openstaande cruciale methodologische kritiekpunten; zie § 1.1.1. In de nieuwe, voorliggende FE-analyse is door de GF een ICER van €19.626/QALY berekend. De base-case ICER van de GF voor deze herbeoordeling is lager dan de door het Zorginstituut geschatte ICER van €40.364/QALY. Voornamelijk omdat in het aangepaste FE-model andere aannames worden gedaan over het sneller afnemend behandel-effect van de BSC groep. Hier gaat het Zorginstituut echter niet in mee, omdat deze aanname wetenschappelijk niet beter onderbouwd is dan tijdens de initiële beoordeling (2023). Hiervoor zijn geen nieuwe data aangeleverd uit ter zake relevant klinisch-wetenschappelijk onderzoek. De GF baseren zich enkel op uitspraken van zes Nederlandse neurologen die hierover door hen bevraagd zijn. Uit het geconsolideerde gespreksverslag blijkt echter niet dat er met veel zekerheid gesteld kan worden dat er sprake is van een afnemend effect in de BSC groep over de lange termijn. Hetzelfde geldt voor de aangepaste aanname over discontinuering van

behandeling. Ook hiervoor is geen beter bewijs aangeleverd dan tijdens de initiële beoordeling. Het Zorginstituut gaat ook niet mee in deze aangepaste aanname. De referentiewaarde, die van toepassing is voor deze aandoening, is €20.000/QALY.

Tabel 6: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's in de initiële beoordeling (IB) en in de herbeoordeling (HB); verandering per gemaakte aanpassing

Aanpassingen	ICER
ICER (verdisconteerd) initiële beoordeling	€9.718 /QALY
Cruciale aanpassingen	
Herbeoordeling aanpassing 1: IPD (cruciale aanpassing)	€35.458/QALY
Herbeoordeling aanpassing 2: MCID (cruciale aanpassing)	€27.353/QALY
Herbeoordeling aanpassing 3: andere schatting productiviteitskosten (cruciale aanpassing)	€53.829/QALY
Herbeoordeling aanpassing 6: prijsniveau 2024	€47.547/QALY
Herbeoordeling aanpassing 7: 8% daling prijs CGRP-mAbs	€40.364/QALY
Base-case ZIN	€40.364/QALY
Additionele aanpassingen GF, niet op verzoek van ZIN#	
Herbeoordeling aanpassing 5: afname stopkans na verloop van tijd	€38.184/QALY
Herbeoordeling aanpassing 4: wel treatment waning placebo	€19.626/QALY
Nieuwe base-case GF	€19.626/QALY

Deze aanpassingen zijn op volgorde geplaatst van volgens het Zorginstituut meest realistische naar minst realistische ICER. Het Zorginstituut heeft twijfels bij de aanpassingen van de GF betreffende de discontinuering en het aanpassen van de afname van het placebo-effect. Daarom wordt deze aanpassing pas op het laatst geplaatst. Elke aanpassing is gedaan ten opzichte van de aanpassing (regel) ervoor. Dus aanpassing 6 is gedaan bovenop alle aanpassingen in de rijen erboven.

3.4 Scenarioanalyses

In tabel 7 staan de resultaten beschreven van de scenario-analyses zoals deze na de consultatie door de GF en iMTA uitgevoerd en ingediend zijn. De scenario's, die extra zijn toegevoegd ten opzichte van de initiële beoordeling (2023), zijn vetgedrukt. Het Zorginstituut wil benadrukken dat de resultaten scenario's (varianties) zijn van de voor het Zorginstituut meest realistisch geachte base-case analyse.

Voor het Zorginstituut zijn met name de scenarioanalyses met betrekking tot de cruciale aanpassingen relevant (scenario 13 en scenario's 26 t/m 31).

Een cruciaal punt betrof de productiviteitsschattingen. Het is essentieel dat er voldoende vertrouwen is in de betrouwbaarheid van deze schattingen omdat deze kosten een grote invloed hebben op de ICER zoals ook blijkt in scenario 32: de ICER wordt veel hoger als deze kosten buiten beschouwing worden gelaten, omdat dan de productiviteitswinsten als gevolg van het behandel-effect van s.c. CGRP-mAbs niet worden meegenomen. Verder illustreren scenario's 26 t/m 31 dat gebruik van andere bronnen voor deze productiviteitsparameters tot heel andere resultaten leidt.

Zoals beschreven in § 2.4, is in de nieuwe base-case analyse een aanpassing gedaan betreffende een sneller afnemend behandel-effect van BSC. Zoals scenario 11 illustreert, heeft dat een enorme invloed op de ICER. Als wordt aangenomen dat er een versnelde afname in de BSC groep is, wordt de ICER veel lager. Als er daarentegen vanuit wordt gegaan dat afname in behandel-effect optreedt voor beide groepen (en niet alleen in de BSC groep), wordt de ICER ook lager dan in de ZIN base-case; zie scenario 12.

Zoals in tabel 6 aangegeven resulteert de door het Zorginstituut in §2.8 beschreven base-case analyse in een ICER van €40.364 per QALY. Deze ZIN base-case is dus met de aanname dat geen *treatment waning* optreedt. Omdat daar onzekerheid over bestaat, is het voor de WAR-bespreking zinvol om vast te stellen hoe de ICER van het Zorginstituut zou veranderen als ervanuit gegaan wordt dat in beide behandel-armen *treatment waning* optreedt. In dat geval resulteert er een ICER van €28.146 per QALY (QALY winst is 0,213 en extra kosten zijn €5.988). Scenario 15 betreft de base-case analyse die de GF het meest realistisch achten, dus waarbij uitgegaan wordt van afname placebo-effect en lineaire afname van discontinuering.

Tabel 7: Additionele scenarioanalyses in het nieuwe, voorliggende dossier

	Scenario	CGRP mAbs + BSC versus placebo + BSC
	Base-case ICER van ZIN	€40.364/QALY
	Model settings	€ per QALY
1	Kortere tijdshorizon (10 jaar; base-case is 25 jaar)	€43,736
2	Langere tijdshorizon (64 jaar; base-case is 25 jaar)	€40,700
3	Gezondheidszorg perspectief	€77,521
4	Geen discontering kosten	€51,458
5	Geen discontering effecten	€36,413
6	12-weekse placebo responder MMDs in het geval van negatieve discontinuering (behalve voor non-responders)	€54,073
7	Inclusie van de 'positive discontinuation' state - Switch to 12-week placebo MMDs	€16,452
8	Inclusie van de 'positive discontinuation' state - Equal to on-treatment MMDs	€1,343
9	Long-term discontinuation 2.38% per cycle in first 2 years, linearly decreasing to zero after 22 years	€38,184
10	Long-term discontinuation 0% per cycle after 2 years	€34,721
11	Treatment waning placebo only (treatment waning starts after 0.5 years, residual effect 10%), in line with clinical expert's input	€21,161
12	Treatment waning in both CGRP (treatment waning starts after 5 years, waning period of 10 years, 10% residual effect) and placebo (treatment waning starts after 0.5 years, residual effect 10%)	€28,146

13	Response criterion: 50% MMD response after 3 months, in line with phase 3 studies	€48,043
14	No treatment discontinuation in case of non-response	€114,743
15	Combination of scenario #9 and #11 (base-case GF)	€19,626
	Patient characteristics	
16	Age of the patients is 44.4 years (i.e., mean age in the phase 3 studies)	€41,488
17	86.7% of patients is female (i.e., proportion of female patients in phase 3 studies)	€41,052
	Utilities	
18	Observed EQ-5D-5L utilities from LIBERTY - Dutch tariff	€66,754
19	Gillard MSQ mapping - NL transformed (<i>alternative 2</i>)	€38,102
20	Utility values used in the pharmacoeconomic dossier for patients with CM (<i>alternative 3</i>)	€41,396
21	Gillard observed EQ-5D values - Interpolated and NL transformed (<i>alternative 4</i>)	€78,490
22	Inclusion of AE-related disutilities	€40,430
	Informal care costs	
23	35% of the patients receiving informal care (as reported by the clinical experts)	€40,364
24	Exclusion of informal care costs	€48,755
	Travel costs	
25	Exclusion of travel costs	€40,403
	Productivity costs	
26	WPAI regression estimates	The group of CGRP inhibitors dominates
27	Absenteeism My Migraine Voice regression estimates	€21,892
28	Absenteeism MIDAS regression estimates (linear)	€27,222
29	Absenteeism as observed in the My Migraine Voice survey	The group of CGRP inhibitors dominates
30	Presenteeism MIDAS regression estimates (linear)	€29,770
31	Presenteeism as modelled in chronic migraine submission	€31,073
32	Exclusion of productivity costs	€69,092

4 Discussie en conclusie

Het Zorginstituut heeft beoordeeld of a) de cruciale kritiekpunten van het Zorginstituut tijdens de initiële beoordeling (2023) voldoende zijn aangepast, b) de wijzigingen van de GF in de nieuwe FE-analyse gebaseerd zijn op nieuwe gegevens en of c) deze wijzigingen valide zijn. Elke aanpassing wordt hier achtereenvolgens behandeld.

1. Een cruciaal kritiekpunt van het Zorginstituut in de initiële beoordeling (2023) was dat het aantal MMDs voor responders en non-responders in de s.c. CGRP-mAbs- en placebogroepen niet deugdelijk en niet voldoende transparant was vastgesteld. Er is nu, zoals het Zorginstituut had verzocht, gebruik gemaakt van de IPD van de drie klinische studies om tot de aantallen MMDs voor responders en nonresponders per behandel-arm te komen. Het Zorginstituut vindt dit kritiekpunt nu voldoende opgelost; zie § 2.1.

2. Een ander cruciaal kritiekpunt van het Zorginstituut tijdens de initiële beoordeling (2023) was dat niet inzichtelijk was gemaakt wat de invloed op de resultaten zou zijn als een andere, voor Nederland relevante, klinische relevantiegrens gebruikt werd (d.w.z. 50% MMD reductie ten opzichte van baseline in tenminste 3 van de 6 maanden in plaats van na 3 maanden). In de nieuwe, voorliggende FE-analyse is nu uitgegaan van deze 'nieuwe' klinische relevantiegrens. Het Zorginstituut heeft inzage gekregen in de open-label data van de fremanezumab studie, die gebruikt zijn voor het scenario betreffende de voor Nederland relevante klinische relevantiegrens. Aangezien deze andere klinische relevantiegrens de klinische realiteit in Nederland beter lijkt te benaderen en ook o.a. de farmacotherapeutische meerwaarde daarop is gebaseerd, zal het Zorginstituut in de base-case analyse uitgaan van deze voor Nederland meer relevante klinische relevantiegrens. Dit cruciale kritiekpunt is nu voldoende aangepast; zie § 2.2.

3. Het derde cruciale kritiekpunt van het Zorginstituut in de initiële FE-analyse (2023) betrof de onduidelijkheden over de schatting en onderbouwing van de productiviteitskosten. Omdat deze een zeer cruciale inputparameter vormen voor de kosteneffectiviteitschatting van een behandeling voor een aandoening als migraine, is het essentieel dat er voldoende vertrouwen is in de schatting daarvan. Dit vertrouwen was er tijdens de initiële beoordeling niet. De productiviteitschattingen zijn nu aangepast, en vooral beter uitgelegd en onderbouwd. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden. De productiviteitschattingen zoals gebruikt in het nieuwe FE-model zijn nu voldoende duidelijk en meer realistisch; zie § 2.3.

4. Bij de initiële beoordeling (2023) gaf het Zorginstituut aan dat er onzekerheid bestond over de langetermijneffecten van s.c. CGRP-mAbs. Er werd toen in het FE-model aangenomen dat het effect van de s.c. CGRP-mAbs continu aanhield en dus werd geen rekening gehouden met een mogelijke afname in het behandel-effect. Ook verzocht het Zorginstituut de GF toen om deze aanname te laten valideren door Nederlandse klinische experts. De GF hadden volgens het Zorginstituut tenminste een scenarioanalyse kunnen en moeten toevoegen waarin het behandel-effect gedeeltelijk afneemt over de tijd. Hierbij werd verwezen naar het toegevoegde scenario bij de CM beoordeling in 2021 waarbij werd aangenomen dat het behandel-effect van s.c. CGRP-mAbs lineair afnam over een tijdsperiode van 10 jaar, uitkomend op gelijke gemiddelde MMDs voor s.c. CGRP-mAbs en placebo. Het Zorginstituut vond dat een dergelijk scenario ook bij de FE-analyse van EM uitgevoerd had kunnen en moeten worden. Het Zorginstituut benoemde dit echter niet als een cruciaal kritiekpunt, aangezien dit niet doorslaggevend was in de besluitvorming dat de FE-analyse (2023) methodologisch niet voldoende was. De GF hebben nu op eigen initiatief een additionele aanpassing in het nieuwe FE-model gedaan om een afname in het behandel-effect van de s.c. CGRP-mAbs en van placebo te kunnen modelleren. Op basis van geconsolideerde antwoorden van zes door hen bevroegde Nederlandse neurologen gaan de GF nu in hun nieuwe base-case analyse uit van enerzijds een lineair afnemend placebo-effect met een residueel effect van 10% en anderzijds geen afnemend behandel-effect van de s.c. CGRP-mAbs. Het Zorginstituut vindt deze aanpassing niet voldoende onderbouwd. Er zijn hierbij geen nieuwe data gebruikt, die berusten op ter zake relevant klinisch-wetenschappelijk onderzoek. De aanpassing berust alleen op een verslag van een ronde tafel sessie met zes neurologen, die hierover ook geen duidelijke uitspraak lijken te kunnen of willen doen. De afzonderlijke antwoorden van elke klinische expert zijn ook niet gedeeld met het

Zorginstituut. Daardoor kan niet beoordeeld worden in hoeverre de antwoorden van de zes neurologen uiteenliepen. Tijdens de consultatie heeft het Zorginstituut de beroepsgroep hierover nogmaals bevestigd. Uit hun reactie maakt het Zorginstituut op dat het voor hen niet goed mogelijk was een indruk te krijgen van een hypothetisch, non-naturalistisch scenario gebaseerd op MMDs bij een uitbehandelde groep patiënten. Het Zorginstituut zal de base-case analyse om deze reden(en) op dit punt niet aanpassen, hoewel de twee aanvullende scenario-analyses in dit opzicht wel verhelderend zijn; zie § 2.4.

5. In vergelijking met het initiële FE-model (2023) is nu een lineaire afname in discontinuatie na verloop van tijd in het nieuwe FE-model verwerkt; zie § 2.5. In het initiële FE-model (2023) werd aangenomen dat het discontinuatie percentage (door non-compliance, bijwerkingen of zwangerschap) gelijk bleef gedurende de tijdshorizon van het model (2,38% per cyclus van 12 weken). Het nieuwe FE-model is op dit punt aangepast. Er wordt nu vanuit gegaan dat de eerste twee jaar de discontinuatie-rate 2,38% is per cyclus (van 12 weken). Hierna neemt het percentage lineair af tot 0% na 20 jaar. Deze aanpassing berust alleen op geconsolideerde input van zes neurologen op dit punt. Het Zorginstituut wil de stopkans in de base-case analyse handhaven zoals deze was tijdens de initiële beoordeling in 2023, en dus uitgaan van een constante stopkans van 2,38% per cyclus gedurende de hele tijdshorizon. Dit berust op het feit dat het nog steeds niet zeker is hoe de discontinuering in de praktijk verloopt.

6. Het Zorginstituut kan zich vinden in de aanpassing van de kosten naar een meer recent prijsniveau. Alle kosten zijn nu aangepast naar het prijsniveau van 2024.

7. Volgens de GF zullen de lijstprijzen van de s.c. CGRP-mAbs per oktober 2024 met 8% dalen. Dit is daarom al aangepast in het nieuwe FE-model. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden.

Conclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. Het Zorginstituut blijft wel van mening dat de uitkomsten van de analyse nog met diverse onzekerheden omgeven zijn.

De grootste onzekerheden van deze FE-analyse betreffen de volgende aspecten:

- de lange termijn effectiviteit van de s.c. CGRP-mAbs, en in hoeverre er treatment waning op zal treden;
- de mate en snelheid waarmee het placebo-effect zal afnemen op de lange termijn;
- het aantal patiënten dat op de lange termijn zal stoppen met behandeling. Als er in de klinische praktijk te lang (en niet conform de gepast gebruiksafspraken) doorbehandeld gaat worden is dat nadelig voor de kosteneffectiviteit van de s.c. CGRP-mAbs. Conscientieuze naleving van de gepast gebruiksafspraken is en blijft daarom van belang.
- de kwaliteit van leven data en productiviteitswinsten zijn nog altijd onzeker. Deze data zijn voor een geneesmiddel voor een aandoening als migraine van grote invloed op de kosteneffectiviteit. De invloed op kwaliteit van leven speelt een grote rol omdat het geen levensverlengende behandeling betreft. De productiviteitswinsten zijn eveneens van grote invloed omdat het veelal jonge nog werkende vrouwen betreffen.

Uit de base-case analyse van de GF resulteert een ICER van €19.626 per QALY. Het Zorginstituut vindt echter de onderbouwing van belangrijke door de GF gedane (aangepaste) aannames onvoldoende en hierbij met name: 1. de aanname over een afnemend behandel-effect in de BSC groep (volgens de GF zal het placebo-effect snel afnemen) en 2. de manier waarop de discontinuering van s.c. CGRP-mAbs (vanwege bijwerkingen etc.) wordt meegenomen in het model (de discontinuering zal volgens de GF lineair afnemen na verloop van tijd). De GF geven aan dat hun aannames hierover worden ondersteund door het bestuur van de NHV. Uit de antwoorden van de klinische experts in het geconsolideerde gespreksverslag kan dit echter niet met (voldoende) zekerheid als vaststaand feit worden vastgesteld. Het Zorginstituut blijft in deze context daarom uitgaan van de aannames zoals deze zijn gedaan in de initiële beoordeling van 2023. Alleen de destijds cruciale kritiekpunten moeten worden aangepast. De base-case analyse, die het Zorginstituut dan meer realistisch acht, resulteert in een deterministische ICER

van €40.364 per QALY en een probabilistische ICER van €39.355 per QALY (op basis van 1.000 simulaties). Bij deze ICER is de kans 9% dat s.c. CGRP-mAbs als profylaxe van EM kosteneffectief zijn bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €20.000 per QALY.

Wanneer wordt uitgegaan van een deterministische ICER van €40.364 per QALY zou de gemiddelde prijs van de drie s.c. CGRP-mAbs met ongeveer 25% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €20.000 per QALY te vallen. Bij deze berekeningen is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen die vermeld staan in het rapport.

5 Referenties

1. GVS-advies CGRP-remmers erenumab (Aimovig®), fremanezumab (AJOVY®) en galcanezumab (Emgality®) bij de behandeling van chronische migraine - Advies - Zorginstituut Nederland. Published September 17, 2021. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/09/17/gvs-advies-cgrp-remmers>
2. GVS-Advies 'Uitbreiding Nadere Voorwaarde CGRP-Remmers Aimovig® (Erenumab), Emgality® (Galcanezumab) En Ajovy® (Fremanezumab)'- Zorginstituut Nederland. Published July 11, 2023. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/11/gvs-advies-subcutane-cgrp-remmers-uitbreiding-bijlage-2-voorwaarden>
3. Verslag afstemming/scoping CGRP-remmers bij EM (MabsEM) met gezamenlijke fabrikanten (Novartis, Teva, Lilly), werkgroep van de NVN en ZIN. Online 20 januari 2022.
4. Porter JK, Di Tanna GL, Lipton RB, Sapiro S, Villa G. Costs of Acute Headache Medication Use and Productivity Losses Among Patients with Migraine: Insights from Three Randomized Controlled Trials. *PharmacoEconomics Open*. 2019;3(3):411-417.
5. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716-1725.
6. Diener HC, Schorn CF, Bingel U, Dodick DW. The importance of placebo in headache research. *Cephalalgia*. 2008;28(10):1003-1011.
7. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Kennisgeving van de Minister voor Medische Zorg van de ontwerp-regeling tot wijziging van de bijlage bij de Regeling maximumprijzen geneesmiddelen. Published June 20, 2024. Accessed June 20, 2024. <https://www.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2024-18861.html>

Bijlage 1: Samenvatting van het initiële FE-rapport gepubliceerd in 2023

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 geneesmiddelenvergoedingsstelsel (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 aanschaffkosten 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 migraineproylactica: 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. CGRPMAbs. 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 responskansen 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 (· gezondheidszorgperspectief)(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 stakeholders 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 nonresponders; 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 placebo-patiënten, 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 kosteneffectiviteitsschatting 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.

Bijlage 2 Extra tabellen

Tabel B2.1: MMD verdelingen op baseline en voor responders en non-responders per behandeling, weergegeven voor het aangepaste model (deze herbeoordeling; HB) en voor het initiële model (IB)

MMDs	Baseline HB (2024)	Baseline IB (2023)	CGRP inhibitors				Placebo			
			Responders HB (2024)*	Responders IB (2023)	Non-responders HB (2024)*	Non-responders IB (2023)	Responders HB (2024)	Responders IB (2023)	Non-responders HB (2024)	Non-responders IB (2023)
0	0.000	0.000	0.004	0.015	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000
1	0.000	0.000	0.042	0.105	0.000	0.000	0.018	0.000	0.000	0.000
2	0.000	0.000	0.199	0.310	0.000	0.000	0.122	0.000	0.000	0.000
3	0.000	0.001	0.376	0.365	0.002	0.001	0.329	0.000	0.000	0.001
4	0.000	0.004	0.284	0.172	0.008	0.004	0.352	0.003	0.002	0.004
5	0.000	0.014	0.085	0.032	0.024	0.014	0.150	0.040	0.006	0.014
6	0.000	0.038	0.010	0.002	0.059	0.038	0.025	0.195	0.021	0.038
7	0.008	0.082	0.000	0.000	0.112	0.082	0.002	0.375	0.052	0.082
8	0.074	0.140	0.000	0.000	0.168	0.140	0.000	0.288	0.103	0.140
9	0.266	0.187	0.000	0.000	0.197	0.187	0.000	0.088	0.161	0.187
10	0.381	0.195	0.000	0.000	0.181	0.195	0.000	0.011	0.195	0.195
11	0.217	0.159	0.000	0.000	0.130	0.159	0.000	0.000	0.186	0.159
12	0.049	0.102	0.000	0.000	0.073	0.102	0.000	0.000	0.138	0.102
13	0.004	0.051	0.000	0.000	0.032	0.051	0.000	0.000	0.081	0.051
14	0.000	0.020	0.000	0.000	0.011	0.020	0.000	0.000	0.037	0.020
15	0.000	0.006	0.000	0.000	0.003	0.006	0.000	0.000	0.013	0.006
16	0.000	0.001	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000	0.004	0.001
17	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000
18	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
19	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
20	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

21	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
22	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
23	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
24	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
25	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
26	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
27	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
28	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

* Omdat de data over fremanezumab van TEVA vertrouwelijk behandeld moeten worden, zijn de verdelingen zoals hier gepresenteerd gebaseerd op de gepubliceerde CGRP data. AZIs model input is gebruik gemaakt van de vertrouwelijke fremanezumab waarden en daarom heeft deze tabel vooral een verklarende functie voor de CGRP arm. De model input voor placebo komt wel overeen met de waarden in de tabel.

Tabel B2.2: Productiviteitskosten per MMD categorie zoals gebruikt in de initiële beoordeling (IB) en in deze herbeoordeling (HB)

MMDs	Absenteeïsm <u>days</u> per cycle HB (2024)	Absenteeïsm <u>hours</u> per cycle IB (2023)	Absenteeïsm costs HB (2024)	Absenteeïsm costs IB (2023)	Presenteëïsm <u>days</u> per cycle HB (2024)	Presenteëïsm <u>hours</u> per cycle IB (2023)	Presenteëïsm costs HB (2024)	Presenteëïsm costs IB (2023)	Total productivity cost HB (2024)	Total productivity cost IB (2023)
0	1.66	15.58	€367.73	€575.09	3.70	6.81	€409.55	€125.70	€777.29	€700.79
1	1.78	16.97	€393.62	€626.67	4.01	11.53	€443.74	€212.82	€837.36	€839.48
2	1.90	18.50	€420.84	€682.88	4.34	16.25	€480.58	€299.94	€901.41	€982.80
3	2.03	20.16	€450.04	€744.13	4.70	20.97	€520.40	€387.05	€970.45	€1,131.17
4	2.18	21.96	€481.24	€810.87	5.09	25.69	€563.55	€474.17	€1,044.79	€1,285.02
5	2.33	23.93	€515.09	€883.60	5.52	30.41	€610.35	€561.28	€1,125.44	€1,444.87
6	2.49	26.08	€550.94	€962.86	5.97	35.13	€660.79	€648.40	€1,211.73	€1,611.23
7	2.66	28.42	€589.44	€1,049.22	6.47	39.85	€715.55	€735.52	€1,304.99	€1,784.71
8	2.85	30.97	€630.59	€1,143.33	7.01	44.57	€774.96	€822.63	€1,405.55	€1,965.93
9	3.05	33.75	€674.40	€1,245.88	7.59	49.29	€839.35	€909.75	€1,513.75	€2,155.59
10	3.26	36.77	€720.86	€1,357.62	8.22	54.01	€909.05	€996.86	€1,629.91	€2,354.45
11	3.49	40.07	€771.31	€1,479.39	8.90	58.72	€984.39	€1,083.98	€1,755.70	€2,563.34
12	3.73	43.66	€825.08	€1,612.09	9.64	63.44	€1,066.03	€1,171.10	€1,891.11	€2,783.14
13	3.99	47.58	€ 882.83	€1,756.68	10.43	68.16	€1,154.31	€1,258.21	€2,037.14	€3,014.85
14	4.27	51.85	€943.90	€1,914.25	11.30	72.88	€1,250.23	€1,345.33	€2,194.12	€3,259.53

15	4.56	56.50	€1,009.61	€2,085.94	12.24	77.60	€1,353.78	€1,432.44	€2,363.39	€3,518.34
16	4.88	61.57	€1,079.97	€2,273.04	13.25	82.32	€1,466.29	€1,519.56	€2,546.26	€3,792.55
17	5.22	67.09	€1,155.64	€2,476.92	14.35	87.04	€1,587.76	€1,606.68	€2,743.40	€4,083.54
18	5.59	73.11	€1,235.96	€2,699.08	15.54	91.76	€1,719.52	€1,693.79	€2,955.48	€4,392.81
19	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
20	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
21	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
22	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
23	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
24	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
25	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
26	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
27	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00
28	0.00	0.00	€0.00	€0.00	0.00	0.00	€0.00	€0.00	€0.00	€0.00



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	maandlijks (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 groepseffect. 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 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

** 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 studiepoulatie 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 migraineprofyctica 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 migraineprofyaxe 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 migraineprofylicum 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 migraineprofyctica 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 dose 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.

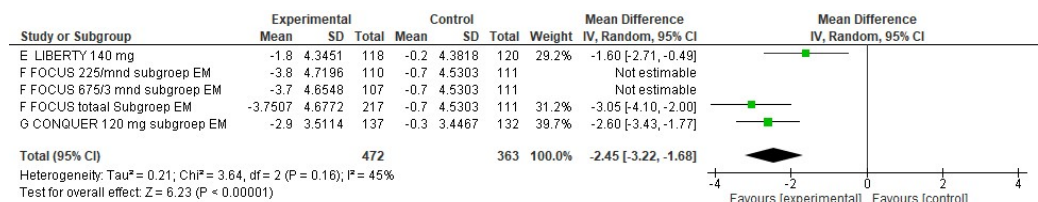
Onnauwkeurigheid betreft de mate waarin er onzekerheid is of het waargenomen effect al dan niet klinisch relevant is.

<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]

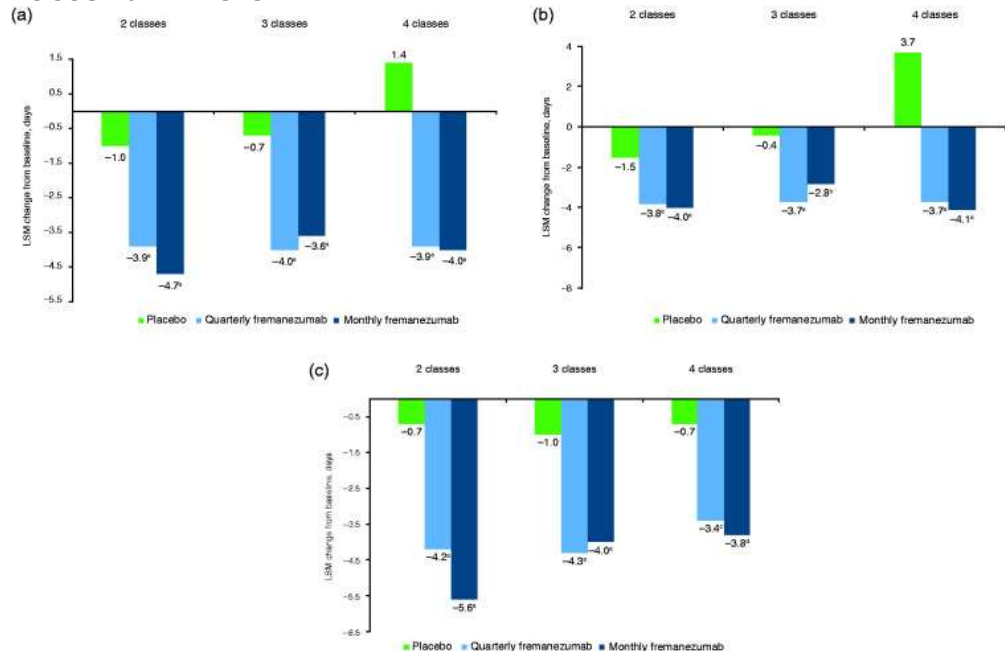
Aanvullende gegevens uit subgroepanalyses gericht op verschillen in aantal gefaalde profylactica

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:

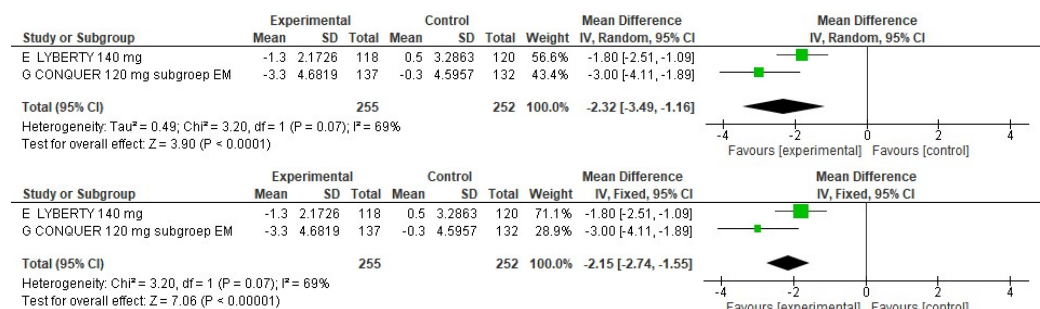
Een s.c. CGRP-mAb in de geregistreerde dosis eenmaal per maand/kwartaal gegeven als subcutane injectie vermindert ten opzichte van placebo *mogelijk* [lage kwaliteit van bewijs] het aantal MMD klinisch relevant bij patiënten met EM met tenminste 4 MMD, die hebben gefaald op 5 categorieën van migraineprofylactica.

<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.

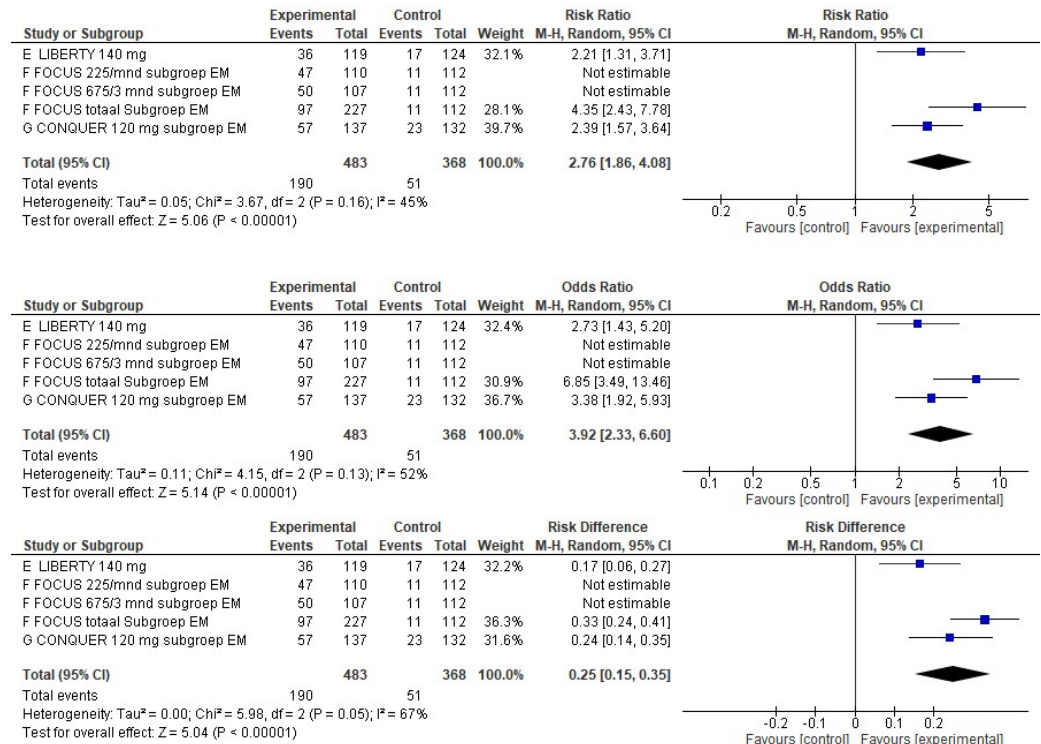
<Uitkomstmaat 3>

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

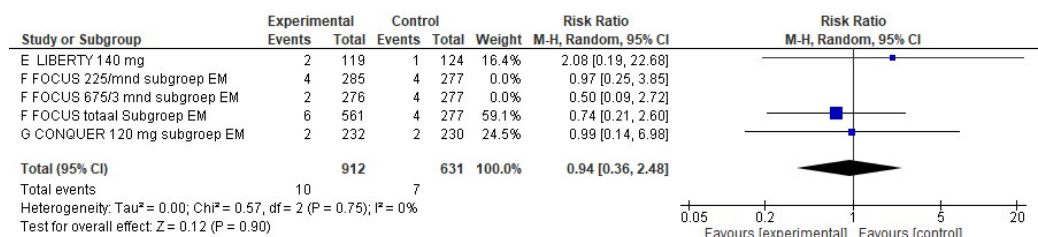
Tabel 2: Ongunstige effecten van s.c. CGRP-mAbs erenumab, fremanezumab, galcanezumab vergeleken met placebo bij patiënten voor de profylaxe van migraine (bron SmPC's)

	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, fibromyalgie, 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 maandelijkse 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; - MSQI-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 migraineprofylectica 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 migraineprofylectica 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 migraineprofylectica 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 migraineprofylectica 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. 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 studiepopulaties 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 ($I^2=69\%$),

Bij tenminste 50% respons is sprake van heterogeniteit ($I^2=45\%$), 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 dekking 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.