



IQWiG-Berichte – Nr. 802

Fremanezumab (Migräne) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-44
Version: 1.0
Stand: 13.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.05.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-44

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Helmar Lehmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ana Liberman
- Christiane Balg
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Inga Overesch
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Fremanezumab, Migräne, Nutzenbewertung

Keywords: Fremanezumab, Migraine Disorders, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.4 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin infrage kommt	11
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	12
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	13
2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	13
2.5 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt	14
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	14
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	14
2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	14
2.6 Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt	15
2.6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	18
2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
2.6.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3).....	18
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	19
2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	20
2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	20
2.8.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	21
2.8.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	22
2.8.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	22
2.8.3.2 Studienpool	23

2.8.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	24
2.8.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	25
2.8.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	25
2.8.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	25
2.8.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	25
2.8.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
2.8.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
2.8.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	26
2.8.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	26
2.8.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	26
2.8.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	26
2.8.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	26
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	27
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	27
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	27
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	30
3.2.1	Behandlungsdauer	31
3.2.2	Verbrauch	31
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	32
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	33
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	33
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	34

4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	34
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	35
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
5	Literatur	40
	Anhang A – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) ..	45
	Anhang B – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3) ..	48
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fremanezumab	3
Tabelle 3: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fremanezumab	8
Tabelle 5: Studienpool des pU – vorgelegte RCTs mit Fremanezumab	10
Tabelle 6: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 7: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	34
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	35
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	36
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU für Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo	45
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU für Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo	46
Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU für Fragestellung 3 eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo	48
Tabelle 13: Charakterisierung der Intervention in der vom pU für Fragestellung 3 eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IHS	International Headache Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fremanezumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fremanezumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fremanezumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat		
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d
3	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c , Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. c: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung 1

Der pU identifiziert für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 die 2 RCTs TEV48125-CNS-30049 und TEV48125-CNS-30050 (im Folgenden als HALO (CM) und HALO (EM) bezeichnet).

Beide Studien eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Studien HALO (CM) und HALO (EM) sind randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von Fremanezumab mit Placebo mit einer Behandlungsdauer von jeweils 12 Wochen. In den Studien wurden Erwachsene mit chronischer Migräne (definiert als ≥ 15 Kopfschmerztagen pro Monat, davon ≥ 8 Migränetag[e] [HALO (CM)]) bzw. mit episodischer Migräne (Kopfschmerzen an ≥ 6 bis ≤ 14 Tagen pro Monat, davon ≥ 4 Migränetag[e] [HALO (EM)]) gemäß International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3) untersucht, die in der Vergangenheit auf maximal 1 Migränetherapie nicht angesprochen haben. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollten die Patientinnen und Patienten entweder keine Therapie zur Migräneprophylaxe einnehmen (bzw. sollten mindestens 5 Halbwertszeiten seit der letzten Einnahme vergangen sein) oder maximal 1 Therapie zur Migräneprophylaxe in stabiler Dosis erhalten, die in der Studie unverändert fortgeführt werden sollte. Die Initiierung einer neuen Therapie im Studienverlauf war in der Studie nicht vorgesehen, die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken war bei Bedarf erlaubt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien HALO (CM) und HALO (EM)

In den Studien HALO (CM) und HALO (EM) wird kein Vergleich von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 2) untersucht.

Weder Placebo noch die unveränderte Fortführung der zu Studienbeginn bestehenden Migräneprophylaxe-Therapie bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Daher ist auch unerheblich, dass der pU eine Teilpopulation für seine Nutzenbewertung bildet, in der er die Fortführung der Migräneprophylaxe als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht. Darüber hinaus ist das von ihm gewählte Vorgehen zur Bildung der Teilpopulationen nicht sachgerecht, weil dadurch die Randomisierung bzw. Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr aufrechterhalten bleibt.

Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 legt der pU keine Daten für die Nutzenbewertung von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Fragestellung 3

Der pU identifiziert für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei Patientinnen und Patienten der Fragestellung 3 die Studie TEV48125-CNS-30068 (im Folgenden als FOCUS bezeichnet). Die vom pU vorgelegten Daten zur Studie FOCUS eignen sich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studie FOCUS ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Fremanezumab mit Placebo. Die Studie umfasst eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase und eine sich daran anschließende 12-wöchige offene Phase, in der alle Patientinnen und Patienten Fremanezumab erhielten. In die Studie wurden insgesamt 838 erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne gemäß der ICHD-3 eingeschlossen. Es wurden Erwachsene mit Therapieversagen auf 2 bis 4 verschiedene Wirkstoffklassen in den letzten 10 Jahren eingeschlossen. In der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten in 3 Behandlungsarmen entweder vierteljährlich oder monatlich eine Fremanezumab-Gabe oder einer Placebo-Gabe. Die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken im Studienverlauf war bei Bedarf erlaubt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC)

Während der Behandlung mit der Studienmedikation war in der Studie FOCUS zur Behandlung der Migräneattacke der Einsatz von Akutmedikationen erlaubt. Nicht medikamentöse Therapien, die ebenfalls Teil einer BSC sind (wie psychologische Therapien, Akupunktur oder Ausdauersport), waren in der Studie FOCUS nicht explizit erwähnt.

Vom pU gebildete Teilpopulation entspricht nicht der Fragestellung 3

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind aus dieser Studie, entsprechend den auch bereits für frühere Aufträge im Anwendungsgebiet Migräne vom G-BA genannten Hinweisen (A18-71 [Erenumab], A19-28 [Galcanezumab]), Patientinnen und Patienten als relevant anzusehen, die ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit unter ≥ 2 Vortherapien aus den Wirkstoffklassen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Fragestellung 1 genannt sind, aufweisen.

Der pU bildet aus der Gesamtpopulation der Studie FOCUS die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war, und benennt diese als mITTc-Population. Die vom pU gebildete mITTc-Population bildet die Zielpopulation der Fragestellung 3 nicht adäquat ab. Zum einen befindet sich in der mITTc-Population ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten, für die die Vorgabe eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit unter ≥ 2 Vortherapien aus den Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 nicht erfüllt ist. So ist aus den Studienunterlagen ersichtlich, dass etwa 40 % der Patientinnen und Patienten der mITTc-Population von den Wirkstoffklassen (Wirkstoffen) der Fragestellung 1 entweder keinen oder maximal 1 Wirkstoff erhalten haben. Und auch unter den übrigen etwa 60 % der mITTc-Population können sich weitere Patientinnen und Patienten

befinden, die zwar mehrere Vortherapien erhalten haben, von denen aber nicht zwingend mindestens 2 aus der Gruppe der oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) stammen müssen. Zum anderen ist davon auszugehen, dass sich in der Gesamtpopulation der Studie FOCUS noch weitere, nicht von der mITTc-Population umfasste Patientinnen und Patienten befinden, die für die Fragestellung 3 relevant sind (Therapieversagen/Unverträglichkeit bei ≥ 2 Vortherapien aus den oben genannten Wirkstoffklassen ohne Valproinsäure-Gabe in der Vortherapie). Zu Therapieversagen, Unverträglichkeiten und Kontraindikationen liegt jedoch keine ausreichende Dokumentation seitens des pU vor, aus der sich die Relevanz der Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 3 ableiten lässt.

Insgesamt bildet die mITTc-Population des pU die Zielpopulation der Fragestellung 3 nicht adäquat ab. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Gesamtpopulation der Studie FOCUS relevante Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 3 umfasst. Zu dieser interessierenden Teilpopulation legt der pU keine Auswertungen vor. Aus diesem Grund liegen insgesamt keine geeigneten Daten aus der Studie FOCUS für die vorliegende Nutzenbewertung vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fremanezumab.

Tabelle 3: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat			
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c , Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 unterfallen.
 c: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist
 d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne
 e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fremanezumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat		
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d
3	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c , Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. c: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Fragestellungen a, b und c des pU. Für die 3 Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt
- Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit Best supportive Care (BSC) infrage kommt

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde für die 3 Fragestellungen jeweils anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fremanezumab (Stand zum 18.03.2019)
- bibliografische Recherche zu Fremanezumab (letzte Suche am 19.03.2019)
- Suche in Studienregistern zu Fremanezumab (letzte Suche am 18.03.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fremanezumab (letzte Suche am 24.05.2019)

Für die Fragestellungen 1 und 2 wurden keine relevanten Studien identifiziert und für die Fragestellung 3 keine zusätzlich relevante Studie. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Fragestellung 1 zwei Studien und für die Fragestellung 3 eine Studie in seine Nutzenbewertung einschließt.

Vom pU vorgelegte Daten

Tabelle 5 zeigt die vom pU in seine Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Studienpool des pU – vorgelegte RCTs mit Fremanezumab

Frage- stellung	Studie	Studienkategorie		
		Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
1	TEV48125-CNS-30049 (HALO (CM) ^b) [3-5]	ja	ja	nein
	TEV48125-CNS-30050 (HALO (EM) ^b) [6-8]	ja	ja	nein
2	keine Daten vorgelegt			
3	TEV48125-CNS-30068 (FOCUS ^b) [9,10]	ja	ja	nein
Folgende Studien führt der pU in seinem Studienpool ohne Zuordnung zu einer der 3 Fragestellungen auf. Der pU legt dar, die Ergebnisse dieser Studien unterstützend darzustellen und zieht diese zur Ableitung des Zusatznutzen von Fremanezumab (Abschnitt 4.4., Modul 4 A) nicht heran: <ul style="list-style-type: none"> ▪ TV48125-CNS-30051 [11] ▪ LBR-101-021 [12-17] ▪ LBR-101-022 [14-16,18-20] 				
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b: Die Studie wird im Folgenden mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Abweichend vom pU werden die vom pU vorgelegten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht geeignet angesehen, um einen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien der Fragestellungen 1 bis 3 abzuleiten. Ausführliche Begründungen finden sich in Abschnitt 2.4 (Fragestellung 1) und in Abschnitt 2.6 (Fragestellung 3).

Der pU legt unterstützend die Studien TV48125-CNS-30051, LBR-101-021 und LBR-101-022 vor ohne Zuordnung zu einer der 3 Fragestellungen. Er macht auch keine Angaben dazu, inwieweit sich in den Studien für einzelne Fragestellungen gegebenenfalls relevante Teilpopulationen befinden. Mit diesen Studien legt der pU keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vor. Weitere Ausführungen zu den 3 Studien sind in Abschnitt 2.8.3.2 zu finden.

2.4 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt

Für die Fragestellung 1 legt der pU die Ergebnisse der Studien HALO (CM) und HALO (EM) vor.

Die Studien HALO (CM) und HALO (EM) sind randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von Fremanezumab mit Placebo mit einer Behandlungsdauer von jeweils 12 Wochen. Für die Beschreibung des Studiendesigns sowie der Interventionen, inklusive Begleitmedikationen, siehe Tabelle 10 sowie Tabelle 11 in Anhang A.

In den Studien wurden Erwachsene mit chronischer Migräne (Kopfschmerztag an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon ≥ 8 Migränetag [HALO (CM)]) bzw. mit episodischer Migräne (Kopfschmerzen an ≥ 6 bis ≤ 14 Tagen pro Monat, davon ≥ 4 Migränetag [HALO (EM)]) gemäß International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3) untersucht [21]. Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in der Vergangenheit auf maximal 1 Migräneprophylaxe-Therapie nicht angesprochen haben. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollten die Patientinnen und Patienten entweder keine Therapie zur Migräneprophylaxe (bzw. sollten mindestens 5 Halbwertszeiten seit der letzten Einnahme vergangen sein) oder maximal 1 Therapie zur Migräneprophylaxe einnehmen. Voraussetzung war dabei, dass sie diese Therapie dann seit 2 Monaten vor der 28-tägigen Run-in-Phase in stabiler Dosis einnahmen. Der Anteil dieser Patientengruppe mit maximal 1 präventiven Therapie sollte in den Studien gemäß der Studienplanung jeweils maximal 30 % betragen. Diesen Patientinnen und Patienten war es nicht erlaubt, die Dosierung oder das Therapieregime ihrer zu Studienbeginn bestehenden Migräneprophylaxe während der Studie zu verändern. Die Initiierung einer neuen Therapie im Studienverlauf war für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht vorgesehen, die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken war bei Bedarf erlaubt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien HALO (CM) und HALO (EM)

Wie oben beschrieben, waren in den Studien HALO (CM) und HALO (EM) Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die auf maximal 1 Migräneprophylaxe-Therapie in der Vorgeschichte ein Therapieversagen gezeigt haben und somit der Zielpopulation der Fragestellung 1 entsprechen. Für diese Patientinnen und Patienten stellt eine Therapie mit den Wirkstoffklassen (Wirkstoffe) Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin die zweckmäßige Vergleichstherapie dar (Abschnitt 2.8.1).

In beiden Studien erfolgte für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm jedoch keine Therapieoptimierung durch die Initiierung einer Therapie mit den oben genannten von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffklassen (Wirkstoffen). Vielmehr erhielten die Patientinnen und Patienten Placebo bzw. sollten die zu Studienbeginn bestehende,

stabile Migräneprophylaxe unverändert fortführen. Es ist anzunehmen, dass sich unter der fortgeführten Therapie auch Wirkstoffklassen (Wirkstoffe) befanden, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Jedoch bildet die unveränderte Fortführung der bestehenden Migräneprophylaxe-Therapie die zweckmäßige Vergleichstherapie, nämlich den Therapiebeginn mit einer zuvor noch nicht erhaltenen Therapie, nicht ab. Bei dem so gewählten Studiendesign wird im Interventionsarm, anders als im Vergleichsarm, auf eine Verbesserung der Symptomatik abgezielt, da dem bestehenden Therapiebedarf durch den Einsatz von Fremanezumab entsprochen wird. Dagegen erhalten die Patientinnen und Patienten der Vergleichsarme trotz des bestehenden Therapiebedarfs keine Optimierung ihres Therapieregimes.

Die Studien HALO (CM) und HALO (EM) sind daher für die Fragestellung 1 für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Vom pU gebildete Teilpopulation ist nicht sachgerecht

Der pU bildet für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab jeweils eine Teilpopulation der Studien HALO (CM) und HALO (EM). Dabei selektiert der pU jeweils aus beiden Studien die folgenden Patientinnen und Patienten als Teilpopulationen:

- Fremanezumab-Arme beider Studien: Patientinnen und Patienten ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie
- Vergleichsarme beider Studien: Patientinnen und Patienten, die während der Studie ihre vor Studienbeginn aufgenommene Migräneprophylaxe mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramid oder Amitriptylin unverändert als Begleitmedikationen fortführten

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da bei einer nachträglichen Selektion von Teilpopulationen die ursprüngliche Randomisierung der Studie und damit die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nur dann aufrechterhalten werden kann, wenn in beiden Studienarmen die gleichen Selektionskriterien angewendet werden, die bereits zu Studienbeginn feststanden. Für die vom pU gebildeten Teilpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht erhalten ist.

Insgesamt sind, unbenommen der möglicherweise fehlenden Strukturgleichheit, die vom pU gebildeten Teilpopulationen für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Für die Fragestellung 1 liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Migräne, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin infrage kommt, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anhand der von ihm für die Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien einen Zusatznutzen ableitet.

2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.5 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt

2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU legt für die Fragestellung 2 keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 2 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.6 Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt

Für die Fragestellung 3 legt der pU die Ergebnisse der Studie FOCUS vor.

Die Studie FOCUS ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Fremanezumab mit Placebo. Die Studie umfasst eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Phase und eine sich daran anschließende 12-wöchige offene Phase, in der alle Patientinnen und Patienten Fremanezumab erhielten. Für die Beschreibung des Studiendesigns sowie der Interventionen, inklusive Begleitmedikationen, siehe Tabelle 12 sowie Tabelle 13 in Anhang B.

In die Studie wurden insgesamt 838 erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne (definiert gemäß der ICHD-3 [21]) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne mussten durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 4 Migränetage. Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Patientinnen und Patienten, die an ≥ 80 % ihrer Wachphase Kopfschmerzen aufwiesen und an < 4 Tage/Monat ohne Kopfschmerz waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Auch Patientinnen und Patienten, die in der Screeningphase eine prophylaktische Migränetherapie erhielten oder für > 4 Tage Opioide oder Barbiturate zur Migränebehandlung einnahmen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken war im Studienverlauf der Studie FOCUS bei Bedarf erlaubt.

Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl der Kopfschmerz- bzw. Migränetage/Monat erfüllt war, wurde anhand der Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Migränetagebuch während der 4-wöchigen Run-in-Phase überprüft. Gleichzeitig wurde dadurch auch die Compliance der Patientinnen und Patienten für das Ausfüllen des Tagebuchs geprüft. Für den Übergang in die randomisierte Behandlungsphase musste die Compliance in der Run-in-Phase ≥ 85 % betragen.

Es wurden Erwachsene mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden Wirkstoffklassen in den letzten 10 Jahren eingeschlossen. Eine Gruppe von mindestens 120 einzuschließenden Patientinnen und Patienten sollte dabei ein Therapieversagen auf 2 bis 3 dieser Wirkstoffklassen und ein unzureichendes Ansprechen auf Valproinsäure gehabt haben. Folgende Wirkstoffklassen (Wirkstoffe) waren definiert:

- Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol)
- Antikonvulsiva (Topiramat)
- trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin)
- Calciumkanalblocker (Flunarizin)

- Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan)
- Clostridium botulinum Toxin Typ A
- Valproinsäure

Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung der Patientin oder des Patienten war.

In der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase waren die Patientinnen und Patienten mit episodischer und chronischer Migräne in einem Verhältnis von 1:1:1 entweder einer vierteljährlichen Fremanezumab-Gabe, einer monatlichen Fremanezumab-Gabe oder einer Placebo-Gabe randomisiert zugeteilt.

Die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe bestand für alle Patientinnen und Patienten der Studie aus einer Dosierung von 675 mg Fremanezumab. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nachdem, ob bei den Patientinnen und Patienten eine episodische oder eine chronische Migräne vorlag. Die Patientengruppe mit episodischer Migräne erhielt insgesamt 3 Dosen mit je 225 mg Fremanezumab monatlich. Abweichend davon erhielten Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne einmalig eine Anfangsdosis von 675 mg Fremanezumab und anschließend 2 weitere Dosen mit je 225 mg monatlich.

Die Fremanezumab-Gabe bei Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne entsprach in der Studie der Zulassung. Das bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne verwendete Dosierungsschema von Fremanezumab (initiale Gabe von 675 mg gefolgt von 2 weiteren 225 mg-Gaben) weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Die Fachinformation sieht für alle Patientinnen und Patienten – unabhängig davon, ob eine episodische oder chronische Migräne vorliegt – entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor [22].

Aus den Angaben des pU und den Zulassungsunterlagen geht hervor, dass der pU im Rahmen des Zulassungsprozesses eine Angleichung der Dosierung von Fremanezumab für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bei den Zulassungsbehörden Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie Food and Drug Administration (FDA) beantragt hat. Der Antrag des pU basiert vorwiegend auf Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter episodischer Migräne (≥ 12 und < 15 Kopfschmerztagen pro Monat) sowie Modellierungen pharmakokinetischer und klinischer Daten zu ausgesuchten Endpunkten zur Wirksamkeit und Sicherheit [23]. Laut Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das Dosierungsschema als angemessen angesehen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Während der Behandlung mit der Studienmedikation war in der Studie FOCUS zur Behandlung der Migräneattacke der Einsatz von Akutmedikationen erlaubt. Die patientenindividuell eingesetzte Akutmedikation (Indikation, Dosierung, Einnahmezeitraum) wurde im elektronischen Migränetagebuch dokumentiert. Neben einer Akutmedikation im Migräneanfall umfasst eine Behandlung mit BSC im Anwendungsgebiet der Migräne auch nicht medikamentöse Therapien wie beispielsweise psychologische Therapien, Akupunktur oder Ausdauersport [24-26]. Solche Maßnahmen waren in der Studie FOCUS nicht explizit erwähnt. Der pU adressiert nicht, inwiefern eine BSC (bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität) in der Studie FOCUS umgesetzt wurde.

Vom pU gebildete Teilpopulation entspricht nicht der Fragestellung 3

In die Studie FOCUS wurden Erwachsene mit Therapieversagen auf Wirkstoffe aus 2 bis 4 verschiedenen Wirkstoffklassen eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind aus dieser Studie, entsprechend für auch bereits frühere Aufträge im Anwendungsgebiet Migräne vom G-BA genannten Hinweisen (A18-71 [Erenumab], A19-28 [Galcanezumab] [27,28]), diejenigen Patientinnen und Patienten in Fragestellung 3 als relevant anzusehen, die ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit unter ≥ 2 Vortherapien aus den Wirkstoffklassen (Wirkstoffen), die als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Fragestellung 1 genannt sind, aufweisen. Dies sind Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin, siehe hierzu weitere Ausführungen zum entsprechenden Hinweis des G-BA in Abschnitt 2.8.1.

Der pU bildet aus der Gesamtpopulation der Studie FOCUS die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war, und benennt diese als mITTc-Population. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass Valproinsäure gemäß Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K [29]) nur dann für die Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig ist, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

Die vom pU gebildete mITTc-Population bildet die Zielpopulation der Fragestellung 3 nicht adäquat ab. Zum einen befindet sich in der mITTc-Population ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten, für die die Vorgabe eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit unter ≥ 2 Vortherapien aus den Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 nicht erfüllt ist. So ist aus den Studienunterlagen ersichtlich, dass etwa 40 % der Patientinnen und Patienten der mITTc-Population von den Wirkstoffklassen (Wirkstoffen) der Fragestellung 1 entweder keinen oder maximal 1 Wirkstoff erhalten haben. Und auch unter den übrigen etwa 60 % der mITTc-Population können sich weitere Patientinnen und Patienten befinden, die zwar mehrere Vortherapien erhalten haben, von denen aber nicht zwingend mindestens 2 aus der Gruppe der oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) stammen müssen.

Zum anderen ist davon auszugehen, dass sich in der Gesamtpopulation der Studie FOCUS noch weitere, nicht von mITTc-Population umfasste Patientinnen und Patienten befinden, die für die Fragestellung 3 relevant sind (Therapieversagen / Unverträglichkeit bei ≥ 2 Vortherapien aus den oben genannten Wirkstoffklassen ohne Valproinsäure-Gabe in der Vortherapie). Zu Therapieversagen, Unverträglichkeit und Kontraindikationen liegt jedoch keine ausreichende Dokumentation vor, aus der sich die Eignung der Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 3 ableiten lässt.

Insgesamt bildet die mITTc-Population des pU die oben beschriebene Zielpopulation der Fragestellung 3 daher nicht adäquat ab. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Gesamtpopulation der Studie FOCUS relevante Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 3 umfasst. Zu dieser für Fragestellung 3 interessierenden Patientenpopulation der Studie FOCUS legt der pU keine Auswertungen vor. Aus diesem Grund liegen insgesamt keine geeigneten Daten aus der Studie FOCUS für die vorliegende Nutzenbewertung vor.

Die vom pU zur Fragestellung 3 vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten abzuleiten.

2.6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Es liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Fragestellung 3 vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Migräne, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Fremanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Zusatznutzen ableitet.

2.6.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 3 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat			
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c , Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Zusatznutzen nicht belegt
Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. c: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, als dieser für die Fragestellung 1 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Fragestellung 3 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für die Fragestellung 2 stimmt die Einschätzung mit der des pU überein.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Fremanezumab als Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fragestellung 1¹

Bei unbehandelten Patientinnen und Patienten und bei Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist / sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin

Fragestellung 2¹

Bei Patientinnen und Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen:

- Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A
 - Hinweis zu Valproinsäure: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [29]: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist
 - Hinweis zu Clostridium botulinum Toxin Typ A: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne

Fragestellung 3¹

Für Patientinnen und Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen:

- Best supportive Care (BSC)
 - Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die vom pU für die 3 Fragestellungen herangezogenen Vergleichstherapien entsprechen der Festlegung des G-BA und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

¹ Die Fragestellungen 1, 2 und 3 werden vom pU entsprechend als Fragestellungen a, b und c bezeichnet.

Für die Fragestellung 3 wird für die vorliegende Nutzenbewertung analog den früheren Dossierbewertungen im Anwendungsgebiet Migräne gemäß den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegangen (siehe A18-71 [Erenumab], A19-28 [Galcanezumab] [27,28]). Diese Hinweise besagen, dass für die Population in Fragestellung 3 idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, es aber nicht zwingend vorausgesetzt werden könne, dass die Patientinnen und Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt. Daher könne im Rahmen einer Studie die Behandlung mit BSC dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Fragestellung 1 der Nutzenbewertung) nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

2.8.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

In Abschnitt 4.1 (Modul 4 A) des Dossiers formuliert der pU, den Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zu bewerten, wobei die Zielpopulation in 3 definierte Patientenpopulationen unterteilt werde. Die Bewertung soll unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Die vom pU formulierte Fragestellung ist im Wesentlichen sachgerecht.

Einschlusskriterien

Die vom pU definierten Einschlusskriterien sind bis auf die nachfolgenden Punkte angemessen.

Vergleichstherapie

Der pU erläutert, dass seine systematische Literaturrecherche dazu dient, weitere, zusätzlich zu den Zulassungsstudien verfügbare Evidenz zu Fremanezumab zu ermitteln. Aus diesem Grund legt er in seinen Einschlusskriterien keine Vergleichstherapie fest.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Selektion der relevanten Studien ist festzulegen, anhand welcher Kriterien diese Studien zu selektieren sind. Das Vorgehen des pU bleibt allerdings ohne weitere Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da keine zusätzlichen relevanten Studien für eine der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert wurden.

Behandlungsdauer

Hinsichtlich der Studiendauer macht der pU in seinen Einschlusskriterien keine Einschränkungen, was für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht angemessen ist. Für die

vorliegende Nutzenbewertung werden Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten berücksichtigt. Dies ist darin begründet, dass die Leitlinie der EMA zur Durchführung klinischer Studien von Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne eine Behandlung von 3 Monaten empfiehlt [30]. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wird durch die Empfehlung der International Headache Society (IHS) gestützt [31]. Da es sich bei Migräne allerdings um eine chronische Erkrankung handelt, sind grundsätzlich Studien mit einer längeren Behandlungsdauer als 3 Monate anzustreben.

2.8.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine weiteren relevanten Studien zu Fremanezumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.8.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1

Der Studienpool des pU für die Fragestellung 1 umfasst die RCTs HALO (CM) und HALO (EM). Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 nicht geeignet, da jeweils kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Für eine ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 2.4.

Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 identifiziert der pU keine relevanten Studien. Dies entspricht der Einschätzung in der vorliegenden Bewertung.

Fragestellung 3

Der Studienpool des pU umfasst die RCT FOCUS. Die vom pU für diese Studie vorgelegten Auswertungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens Fremanezumab nicht geeignet und werden in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen. Eine ausführliche Begründung befindet sich in Abschnitt 2.6.

Vom pU unterstützend vorgelegte Daten

Der pU legt über seine für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinausgehend die 3 RCTs TEV48125-CNS-30051, LBR-101-021 und LBR-101-022 vor. Er gibt an, die Ergebnisse unterstützend zur Ableitung des Zusatznutzens von Fremanezumab darzustellen. Eine Zuordnung der Ergebnisse zu einer der 3 relevanten Fragestellungen nimmt der pU nicht vor.

Die vom pU vorgelegten Daten zu den Studien TEV48125-CNS-30051, LBR-101-021 und LBR-101-022 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Die Studie TV48125-CNS-30051 ist eine randomisierte, doppelblinde Extensionsstudie der vom pU für die Teilfragestellung 1 eingeschlossenen Studien HALO (CM) und HALO (EM) (siehe Abschnitt 2.4). Die Studie TV48125-CNS-30051 hat eine geplante Dauer von ungefähr 19 Monaten und es wurden ausschließlich unterschiedliche Studienarme mit Fremanezumab in verschiedenen Dosierungen verglichen. Damit ist sie nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Fremanezumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Die Studien LBR-101-021 und LBR-101-022 sind randomisierte, doppelblinde Studien, zum Vergleich von Fremanezumab mit Placebo über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.

In die Studien wurden Erwachsene mit chronischer Migräne (Studie LBR-101-021) bzw. mit hochfrequenter episodischer Migräne (Studie LBR-101-022) gemäß ICHD-3 [21] eingeschlossen. Die in den Studien untersuchten Patientinnen und Patienten sollten in ihrer Vortherapie bereits ein Therapieversagen unter einer prophylaktischen Migränetherapie gezeigt haben; und zwar unter Wirkstoffen aus maximal 2 Wirkstoffklassen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sollten die Patientinnen und Patienten keine oder maximal 2 verschiedene Therapien (in der Studie LBR-101-022 maximal 1 Therapie) zur Migräneprophylaxe erhalten. Voraussetzung war dabei, dass sie diese seit mindestens 2 Monaten vor der 28-tägigen Run-in-Phase in stabiler Dosis eingenommen hatten.

Die vom pU vorgelegten Daten zu den Studien LBR-101-021 und LBR-101-022 sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Fremanezumab in den Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Die Begründung hierfür entspricht derjenigen für die Studien HALO (CM) und HALO (EM) (siehe Abschnitt 2.4). Die Placebogabe bzw. die unveränderte Fortführung der bestehenden Migräneprophylaxe-Therapie bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab.

Für die Fragestellung 3 bleibt unklar, ob die Studien LBR-101-021 und LBR-101-022 gegebenenfalls relevante Daten enthalten könnten. Wie bereits in Abschnitt 2.6 erläutert, wären zunächst nur diejenigen Patientinnen und Patienten der Studien LBR-101-021 und LBR-101-022 für die Fragestellung 3 als relevant anzusehen, die ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit von ≥ 2 Vortherapien aus den Wirkstoffklassen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Fragestellung 1 genannt sind, aufweisen. Dies sind Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin. Unter diesen Patientinnen und Patienten wären zudem nur diejenigen für die Fragestellung 3 relevant, die im Studienverlauf eine BSC erhalten haben. Der pU adressiert jedoch nicht, inwiefern eine BSC (bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität) in den Studien umgesetzt wurde.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und werden für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Die Studien werden nicht weiter kommentiert.

2.8.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen für keine der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.4 bis 2.6). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.8.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fremanezumab herangezogen.

2.8.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fremanezumab herangezogen.

2.8.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fremanezumab herangezogen.

2.8.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.8.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass er zur Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetage/Monat für die Fragestellung 1 die RCTs HALO (CM) und HALO (EM) und für die Fragestellung 3 die RCT FOCUS einschließt. Er ordnet die Studien der Evidenzstufe Ib zu, stuft das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch als niedrig ein und schätzt die von ihm eingeschlossenen Endpunkte als patientenrelevant und valide ein.

Die Studien HALO (CM) und HALO (EM) sowie die für die Studie FOCUS vorgelegten Daten sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant (Abschnitte 2.3 und 2.5) und werden nicht kommentiert.

2.8.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1

Die Aussagen zur Fragestellung 1, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevanten Studien HALO (CM) und HALO (EM).

Auf Grundlage der vorgelegten Studien leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt (siehe hierzu Abschnitt 2.4).

Fragestellung 2

Für die Fragestellung 2 legt der pU keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab vor und leitet keinen Zusatznutzen für die Fragestellung 2 ab. Diese Einschätzung des pU ist sachgerecht.

Fragestellung 3

Die Aussagen des pU zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beruhen auf Auswertungen der Studie FOCUS, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind.

Der pU leitet auf Basis seiner Auswertungen zur Studie FOCUS für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetage/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab ab. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt (siehe hierzu Abschnitt 2.6).

2.8.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.8.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fremanezumab eingesetzt.

2.8.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fremanezumab herangezogen.

2.8.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.8.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Migräne stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Fachinformation von Fremanezumab [22]. Demnach ist Fremanezumab angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Die folgende Festlegung der Teilpopulationen entspricht der Unterteilung der Zielpopulation durch den G-BA, auf die der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) verweist:

- Teilpopulation a: unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind
- Teilpopulation b: Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen:
 - Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin
- Teilpopulation c: Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen:
 - Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure², Clostridium botulinum Toxin Typ A³

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patientinnen und Patienten mit Migräne ein hoher therapeutischer Bedarf besteht, um die mit der Erkrankung einhergehenden Belastungen zu reduzieren.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

² entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

³ entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne

Schritt 1) Erwachsene mit Migräne in Deutschland im Jahr 2018

Der pU gibt zunächst für das Jahr 2018 eine Anzahl von 68 544 000 Erwachsenen in Deutschland an und beruft sich dabei auf die Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes.

Zur Bestimmung der Prävalenz der Migräne stützt sich der pU auf 2 bevölkerungsbezogene Studien, die beide auf persönlichen Befragungen beruhen. Für die untere Grenze zieht der pU einen Anteil von 10,6 % aus einer Publikation von Radtke und Neuhauser aus dem Jahr 2009 [32] heran. Der Anteil bezieht sich auf 7236 Erwachsene einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland, die im Jahr 2004 an einer telefonischen Umfrage (German National Telephone Health Interview Survey 2004) teilnahmen und zu ihren Kopfschmerzbeschwerden innerhalb der letzten 12 Monate befragt wurden. Eine Migränediagnose wurde vermerkt, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- schwere Kopfschmerzen in den vergangenen 12 Monaten
- einseitiger oder pulsierender Schmerz oder Schmerz, der durch körperliche Routineaktivität verstärkt wird
- Übelkeit / Erbrechen oder Foto- oder Phonophobie mit Kopfschmerzen
- Dauer der Attacken von 4 bis 72 Stunden

Für die obere Grenze zieht der pU einen Anteil von 11,2 % heran. Dieser Anteil setzt sich zusammen aus einem Anteil von 6,75 % mit Migräne und 4,4 % mit wahrscheinlicher Migräne innerhalb der letzten 6 Monate (jeweils basierend auf Kriterien der International-Headache-Society[IHS]-Klassifikation aus dem Jahr 2004 [33]), wobei die Anteile standardisiert für die deutsche Bevölkerung im Alter von 25 bis 84 Jahren im Jahr 2006 in einer Publikation von Pfaffenrath et al. aus dem Jahr 2008 [34] angegeben sind. Die Anteile beziehen sich auf eine gepoolte Auswertung von 3 Studienpopulationen (Dortmund: n = 1312, Augsburg: n = 2805, Pommern: n = 3300; Altersbereich insgesamt von 25 bis 88 Jahre), deren Daten zwischen den Jahren 2002 und 2006 mittels Face-to-Face-Befragungen erhoben wurden.

Der pU gibt somit eine Spanne von 7 265 664 bis 7 676 928 Erwachsenen mit Migräne in Deutschland im Jahr 2018 an.

Schritt 2) Erwachsene mit Migräne in Deutschland im Jahr 2018 in der GKV

Der pU bildet den GKV-Anteil (89,3 %) als Quotient aus der geschätzten Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten im Juni 2018 [35] und der Anzahl der Erwachsenen in Deutschland (siehe Schritt 1). Diesen Anteil multipliziert der pU mit der Spanne aus Schritt 1.

Der pU gibt somit eine Spanne von 6 486 510 bis 6 853 671 Erwachsenen mit Migräne in Deutschland im Jahr 2018 in der GKV an.

Schritt 3) Teilpopulationen a bis c in Deutschland im Jahr 2018 in der GKV

Zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen a bis c zieht der pU die zugehörigen Anteile aus dem 1. Dossier im gleichen Anwendungsgebiet [36] heran. Der pU gibt somit folgende Spannen an:

- Teilpopulation a (Anteil: 98,96 %): 6 419 050 bis 6 782 392 Patientinnen und Patienten
- Teilpopulation b (Anteil: 0,44 %): 28 541 bis 30 156 Patientinnen und Patienten
- Teilpopulation c (Anteil: 0,6 %): 38 919 bis 41 122 Patientinnen und Patienten

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, methodisch jedoch zu einem großen Teil nicht nachvollziehbar.

Der pU nimmt bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat vor. Aus der Quelle für die untere Grenze der Prävalenz [32] ist abzuleiten, dass ca. 57 % der identifizierten Erwachsenen mit Migräne innerhalb der vergangenen 4 Wochen unter weniger als 4 Kopfschmerztage litten. Es ist zu beachten, dass durch die Studienmethodik (Selbstauskunft rückblickend über den Zeitraum von 1 Jahr bei telefonischer Umfrage) zusätzlich eine Unsicherheit vorliegt. Die obere Grenze der Prävalenz ist – zusätzlich zum Einschluss eines unbekanntem Anteils von Erwachsenen mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat – durch einen unbekanntem Anteil mit wahrscheinlicher, jedoch tatsächlich nicht vorliegender Migräne überschätzt. Insgesamt stellen daher die vom pU in Schritt 1 angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation – und infolge auch in der GKV-Zielpopulation (Schritt 2) – Überschätzungen dar.

Zu den in Schritt 3 vom pU für die Teilpopulationen herangezogenen Anteilswerten, die der pU auf die Population aus Schritt 2 überträgt, ist zu beachten, dass sie sich auf eine Population mit enger gefassten, spezifischeren Diagnosekriterien beziehen (Erwachsene einer Stichprobe, die im Jahr 2017 einen verifizierten Diagnosecode G43.- [Migräne] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10] aufweisen in mindestens 2 Quartalen im ambulanten Bereich oder als mindestens 1 Haupt- oder Nebendiagnose im Krankenhaus [27,36]). Es wird daher angenommen, dass diese Anteilswerte nicht auf die Population aus Schritt 2 übertragbar sind.

Teilpopulation a

Da die vom pU angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt sind und durch das Vorgehen des pU 98,96 % der GKV-Zielpopulation der Teilpopulation a zugeordnet wird, stellen auch die vom pU angegebenen Anzahlen für die Teilpopulation a Überschätzungen dar.

Teilpopulationen b und c

Einerseits können die Anteilswerte von 0,44 % bzw. 0,6 % Überschätzungen für die Population aus Schritt 2 darstellen, da die Anteilswerte aus der Auswertung einer Population mit strengeren Diagnosekriterien stammen (siehe oben). Andererseits sind – wie in der Dossierbewertung zu Erenumab ausgeführt [27] – auch Unterschätzungen dieser Anteilswerte nicht auszuschließen. Beispielsweise sind darin Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die den Teilpopulationen b oder c mangels Eignung für die dafür genannten Wirkstoffe zuzuordnen sind, jedoch stattdessen der Teilpopulation a zugeordnet wurden. Insgesamt sind daher die vom pU angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen b und c mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für den Zeitraum der Jahre 2018 bis 2023 von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz der Migräne aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Teilpopulationen a bis c die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt benannt:

- Teilpopulation a: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
- Teilpopulation b: Valproinsäure⁴ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A⁵
- Teilpopulation c: BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Angaben des pU zu den Kosten einer Behandlung mit BSC werden in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 nicht kommentiert, da diese Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

⁴ entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

⁵ entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Fremanezumab [22] sowie von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [37-43]. Hierbei gibt der pU für Flunarizin korrekt an, dass laut Fachinformation spätestens nach 6 Monaten die Behandlung beendet und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden sollte [43]. Der pU berechnet daher die untere Grenze der Anzahl der Behandlungstage für 6 Monate. Da der Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung nicht eingeschränkt ist und die Behandlung daher theoretisch durchgehend erfolgen kann, berechnet der pU die obere Grenze der Anzahl der Behandlungstage für das gesamte Jahr.

Für Clostridium botulinum Toxin Typ A gibt der pU 4,3 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr an. Eine eigene Berechnung ergibt mit 4,35 Behandlungstagen eine geringe Abweichung.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen von Fremanezumab [22] sowie weitgehend von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [37-40,42,43] unter Berücksichtigung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie für Valproinsäure [29]. Dabei ist Folgendes zu beachten:

Für Topiramate basieren die Angaben des pU zum Verbrauch auf dem Dosisbereich 50 bis 200 mg pro Tag. Der Fachinformation [39] ist zu entnehmen, dass einige Patientinnen und Patienten von diesen Gesamttagesdosen profitieren können. Die empfohlene Gesamttagesdosis beträgt allerdings 100 mg, verteilt auf 2 Dosen, und wird für die vorliegende Bewertung veranschlagt.

Für Propranolol gibt der pU an, dass der Verbrauch patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation, dass nach der Anfangsdosis die Dosierung und das Dosierungsintervall individuell ermittelt werden müssen [40].

Für Metoprolol veranschlagt der pU für die untere Grenze eine Gabe von täglich ½ Retardtablette zu 200 mg. Wird stattdessen 1 Tablette zu 100 mg gegeben [42], liegt die untere Grenze des Verbrauchs der entsprechenden Packungen höher. Die vom pU angegebene obere Grenze basiert auf einer Gabe von täglich 2 Retardtabletten zu je 100 mg und ist überschätzt, da bei Gabe von täglich 1 Retardtablette zu 200 mg [42] die obere Grenze des Verbrauchs der entsprechenden Packungen niedriger liegt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU stellt für alle Arzneimittel die Kosten von Präparaten mit verschiedenen Packungsgrößen oder Wirkstärken dar. Für die vorliegende Dossierbewertung werden ausschließlich die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungen herangezogen. Die hierfür vom pU angegebenen Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe für

Fremanezumab (erstmalige Listung: 15.05.2019) sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien (01.05.2019) wieder, wobei die Angaben des pU zu den Kosten pro Packung für Propranolol nicht berücksichtigt werden, da sie wegen des patientenindividuell unterschiedlichen Verbrauchs für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht relevant sind.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Nicht alle vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich unmittelbar aus den Fachinformationen. Beispielsweise veranschlagt der pU für Topiramate und Valproinsäure Kosten für Leistungen jährlich, obwohl diese laut Fachinformationen lediglich bis Ende des 1. Halbjahres der Behandlung zwingend sind [39,41]. Andererseits veranschlagt der pU für Metoprolol, für das die Behandlung der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle bedarf [42], keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU führt – mit Ausnahme von BSC – beide Kostenarten separat auf.

Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr

Für Fremanezumab, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Valproinsäure sind die Angaben des pU nachvollziehbar und plausibel. Für Fremanezumab werden die Jahrestherapiekosten nicht für Packungen zu je 1 Spritze dargestellt, sondern ausschließlich für Packungen zu je 3 Spritzen, da sie die wirtschaftlichere Option darstellen. Für Fremanezumab ist außerdem zu beachten, dass laut Fachinformation [22] die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprävention begleitend fortgeführt werden kann, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird. Dies kann zu zusätzlichen Kosten führen.

Für Metoprolol ist aus den in Abschnitt 3.2.2 genannten Gründen die untere Grenze unterschätzt und die obere Grenze überschätzt.

Für Topiramate ergeben sich auf Basis der in der Fachinformation [39] empfohlenen Tagesdosis Kosten, die von den vom pU angegebenen abweichen (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

Für Clostridium botulinum Toxin Typ A sind die Angaben des pU bei geringer Abweichung der Anzahl der Behandlungstage (siehe Abschnitt 3.2.1) in der Größenordnung plausibel.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, ergeben sich einerseits nicht alle vom pU veranschlagten Kosten unmittelbar aus den Fachinformationen. Andererseits können Kosten entstehen, die der pU nicht veranschlagt.

BSC

Der pU gibt an, für BSC eine näherungsweise Bestimmung der maximalen Behandlungskosten vorzunehmen (bis zu 20 910,63 €). Da – wie auch vom pU angegeben – die Behandlungsdauer und der Verbrauch bei BSC patientenindividuell unterschiedlich sind, sind auch die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Fremanezumab überwiegend im ambulanten Bereich angewendet wird. Den Anteil im stationären Bereich sieht er als vernachlässigbar an.

Zu Versorgungsanteilen auf Basis von Kontraindikationen, die der pU korrekt gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.3) von Fremanezumab [22] nennt, sowie Patientenpräferenzen und Therapieabbrüchen liefert der pU keine quantitativen Angaben. Laut pU kann ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind überschätzt, da auch Erwachsene mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat eingeschlossen wurden. Dies führt auch zu einer Überschätzung für die Teilpopulation a, da sie nahezu die gesamte GKV-Zielpopulation darstellt. Hingegen führen die mangelnde Übertragbarkeit der vom pU veranschlagten Anteilswerte sowie die mit ihnen verbundene Unsicherheit bei den Teilpopulationen b und c dazu, dass die vom pU angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten in diesen Teilpopulationen mit Unsicherheit behaftet sind.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sind nachvollziehbar und plausibel für Fremanezumab, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Valproinsäure und in der Größenordnung plausibel für Clostridium botulinum Toxin Typ A. Für Metoprolol ist die untere Grenze unterschätzt und die obere Grenze überschätzt. Für Topiramate ergeben sich bei Veranschlagung der empfohlenen Tagesdosis Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr, die von den vom pU angegebenen abweichen.

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, ergeben sich einerseits nicht alle vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unmittelbar aus den Fachinformationen. Andererseits können Kosten entstehen, die der pU nicht veranschlagt.

Für BSC sind die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fremanezumab ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Fremanezumab sind je nach Teilfragestellung unterschiedlich.

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat			
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c , Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. c: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Fremanezumab	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, davon	6 486 510–6 853 671	Die Zahlen sind überschätzt, da auch Erwachsene mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat eingeschlossen wurden.
	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind (Teilpopulation a)	6 419 050–6 782 392	Die Zahlen sind überschätzt, da die Teilpopulation a nahezu die gesamte GKV-Zielpopulation darstellt und die zugehörigen Angaben des pU Überschätzungen darstellen (siehe oben).
	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b (Teilpopulation b)	28 541–30 156	Die Zahlen sind mit Unsicherheit behaftet, da bei den Teilpopulationen b und c die vom pU veranschlagten Anteilswerte nicht auf die Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die er in die GKV-Zielpopulation einschließt.
	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c , Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d (Teilpopulation c)	38 919–41 122	

a: Angaben des pU

b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation b unterfallen.

c: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Fremanezumab	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat	7652,32 ^b	Die Angabe basiert auf Packungen zu je 3 Spritzen und ist nachvollziehbar und plausibel. Eine ggf. begleitende Fortführung der Behandlung mit einem Arzneimittel zur Migräneprävention kann zu zusätzlichen Kosten führen.
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Metoprolol	Teilpopulation a ^c	30,57–109,94 ^b	Zu den Arzneimittelkosten ist die untere Grenze unter- und die obere Grenze überschätzt. Dies resultiert aus einer vom pU nicht angemessen zugrunde gelegten Wirkstärke. ^d
Propranolol		patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe ist plausibel.
Flunarizin		48,71–131,48 ^b	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. ^d
Topiramaten		162,83–492,88 ^e	Auf Basis der empfohlenen Tagesdosis von 100 mg ergeben sich abweichende Kosten. ^d
Amitriptylin		58,11–103,00 ^b	Die Angaben sind nachvollziehbar und plausibel.
Valproinsäure ^f	Teilpopulation b ^g	167,49–314,77 ^e	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. ^d
Clostridium botulinum Toxin Typ A ^h		3326,15 ^b	Die Angabe ist nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.
Best supportive Care	Teilpopulation c ⁱ	bis zu 20 910,63	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU
- b: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.
- c: unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind
- d: In einigen Fällen ergeben sich nicht alle vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unmittelbar aus den Fachinformationen. In einigen Fällen können Kosten entstehen, die der pU nicht veranschlagt.
- e: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
- f: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist
- g: Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin. Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation b unterfallen.
- h: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne
- i: Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A
- GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Fremanezumab (AJOVY®) entnommen.

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Migräne eingeleitet werden.

Dosierung

Die Behandlung ist für Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Fremanezumab vorgesehen.

Es stehen zwei Dosierungsoptionen zur Verfügung:

- 225 mg einmal monatlich (monatliche Dosierung) oder

- 675 mg alle drei Monate (vierteljährliche Dosierung)

Bei einem Wechsel des Dosierungsplans sollte die erste Dosis des neuen Plans am nächsten geplanten Verabreichungstermin des vorherigen Dosierungsplans verabreicht werden.

Bei Einleitung der Behandlung mit Fremanezumab kann die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprävention begleitend fortgeführt werden, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Der Nutzen der Behandlung ist innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn zu bewerten. Jede weitere Entscheidung bezüglich einer Fortführung der Behandlung ist für jeden Patienten individuell abzuwägen. Es wird empfohlen, die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Behandlung danach regelmäßig zu beurteilen.

Wird eine Injektion mit Fremanezumab am geplanten Termin versäumt, sollte die Verabreichung so bald wie möglich mit der angezeigten Dosis gemäß dem verordneten Dosierungsplan wieder aufgenommen werden. Es darf keine doppelte Dosis verabreicht werden, um eine ausgelassene Dosis nachzuholen.

AJOVY® ist ausschließlich für die subkutane Anwendung vorgesehen und darf nicht intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Mögliche Injektionsstellen für AJOVY® sind Bereiche des Abdomens, des Oberschenkels oder der Oberarme, die nicht empfindlich, gerötet oder verhärtet sind und keine Hämatome aufweisen. Werden mehrere Injektionen verabreicht, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden.

Patienten können sich das Arzneimittel selbst injizieren, nachdem sie von medizinischem Fachpersonal in der subkutanen Selbstinjektion angeleitet wurden. Weitere Anweisungen zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Fertigspritze(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

AJOVY® kann ungekühlt bis zu 24 Stunden bei einer Temperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Wird AJOVY® länger als 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt, muss es entsorgt werden.

Die ausführliche Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage ist Schritt für Schritt sorgfältig zu befolgen.

Die Fertigspritze ist ausschließlich für den Einmalgebrauch vorgesehen.

AJOVY® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung wolkig oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

AJOVY® darf nicht verwendet werden, nachdem die Lösung gefroren war.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2113-2122.
4. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. Comparing efficacy and safety of 2 dose regimens of subcutaneous administration of TEV-48125 versus placebo for the preventive treatment of chronic migraine: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.12.2018 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621931>.
5. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 2 dose regimens of subcutaneous administration of TEV-48125 versus placebo for the preventive treatment of chronic migraine [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004549-23.
6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(19): 1999-2008.
7. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. Efficacy and safety of 2 dose regimens of TEV-48125 versus placebo for the preventive treatment of episodic migraine: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.11.2018 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629861>.
8. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 2 dose regimens of subcutaneous administration of TEV-48125 versus placebo for the preventive treatment of episodic migraine [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004598-34.

9. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. An efficacy and safety study of fremanezumab in adults with migraine (FOCUS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2019 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308968>.
10. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an open-label period to evaluate the efficacy and safety of fremanezumab for the prophylactic treatment of migraine in patients with inadequate response to prior preventive treatments [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002441-30.
11. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study evaluating the long term safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous administration of TEV 48125 for the preventive treatment of migraine [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 31.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004550-18.
12. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener HC et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14(11): 1091-1100.
13. Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski AV, VanderPluym JH, Tepper SJ, Aycardi E et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: efficacy at early time points. *Neurology* 2016; 87(1): 41-48.
14. Halker Singh RB, Aycardi E, Bigal ME, Loupe PS, McDonald M, Dodick DW. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia* 2019; 39(1): 52-60.
15. VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: functional status on headache-free days. *Neurology* 2018; 91(12): e1152-e1165.
16. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E et al. Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache* 2017; 57(9): 1375-1384.
17. Teva Pharmaceutical Industries. Assessment of LBR-101 in chronic migraine: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2018 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021773>.
18. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14(11): 1081-1090.

19. Silberstein SD, Rapoport AM, Loupe PS, Aycardi E, McDonald M, Yang R et al. The effect of beginning treatment with fremanezumab on headache and associated symptoms in the randomized phase 2 study of high frequency episodic migraine: post-hoc analyses on the first 3 weeks of treatment. *Headache* 2019; 59(3): 383-393.
20. Teva Pharmaceutical Industries. A multicenter assessment of LBR-101 in high frequency episodic migraine: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.04.2018 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025556>.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen: ICHD-3 [online]. 2018 [Zugriff: 31.08.2019]. URL: <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/10/ICHD-3-Deutsche-%C3%9Cbersetzung-German-Translation-2018.pdf>.
22. TEVA. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 28.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Teva Branded Pharmaceutical Products. Response to FDA request for information: late cycle meeting (clinical). 2018.
24. Diener HC, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne [online]. 01.2018 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0571_S1_Migraene-Therapie_2018-04_1.pdf.
25. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(Suppl 2): S1-S59.
26. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review); report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6): 754-762.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-71 [online]. 30.01.2019 [Zugriff: 06.02.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 717). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-71_Erenumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-28 [online]. 27.06.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 787). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-28_Galcanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 18.06.2019 [Zugriff: 18.06.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-534/AM-RL-VI-Off-label-2019-06-18.pdf>.
30. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine [online]. 24.01.2007 [Zugriff: 02.08.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
31. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.
32. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. Headache 2009; 49(1): 79-89.
33. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
34. Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M, Meisinger C, Ladwig KH, Evers S et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. Cephalalgia 2009; 29(1): 48-57.
35. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Ergebnisse der GKV-Statistik KM1 [online]. 2019 [Zugriff: 02.02.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf.
36. Novartis Pharma. Erenumab (Aimovig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat; zweckmäßige Vergleichstherapie; Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Kosten der Therapie für die GKV; Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 22.10.2018 [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf.
37. AbZ-Pharma. Amitriptylin-CT Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Allergan. Botox 50/100/200 Allergan-Einheiten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Heumann. Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Mibe Arzneimittel. Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

41. TAD Pharma. Valpro TAD chrono 300 mg/- chrono 500 mg: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. Wörwag Pharma. Metoprogamma: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Acis Arzneimittel. Flunarizin acis: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU für Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HALO (CM)	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene mit chronischer^b Migräne (18–70 Jahre, mit Vorliegen der Diagnose im Alter von ≤ 50 Jahren) ▪ Diagnose Migräne für ≥ 12 Monate vor dem Screening 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, mtl.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 225 mg (N = 379)^c ▪ Fremanezumab, vj.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 675 mg (N = 376) ▪ Placebo (N = 375) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening / Run-in-Phase: innerhalb von 28 Tagen ▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Beobachtung^d: Im Rahmen der Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 oder 7,5 Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation 	132 Zentren in: Finnland, Israel, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, USA 03/2016–04/2017	primär: mittlere Veränderung der MHD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
HALO (EM)	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene mit episodischer^e Migräne (18–70 Jahre, mit Vorliegen der Diagnose im Alter von ≤ 50 Jahren) ▪ Diagnose Migräne für ≥ 12 Monate vor dem Screening 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, mtl.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 225 mg (N = 290) ▪ Fremanezumab, vj.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 675 mg (N = 291) ▪ Placebo (N = 294) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening / Run-in-Phase: innerhalb von 28 Tagen ▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Beobachtung^d: Im Rahmen der Extensionsstudie TEV48125-CNS-30051 oder 7,5 Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation 	123 Zentren in: Finnland, Israel, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, USA 03/2016–04/2017	primär: mittlere Veränderung der MMD in den 12 Wochen nach der 1. Fremanezumab-Anwendung gegenüber Baseline sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Endpunkte werden ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung entsprechend den Angaben des pU aufgeführt. b: chronische Migräne ist in der Studie definiert als ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat, davon ≥ 8 Migränetage c: Im Studienarm mit monatlicher Fremanezumab-Gabe haben Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne eine Initialdosis von 675 mg erhalten. Dies entspricht nicht der Angabe in der Fachinformation (siehe Abschnitt 2.6). d: Patientinnen und Patienten, welche alle geplanten Studienvisiten abgeschlossen haben, waren geeignet für die Aufnahme in Langzeitextensionsstudie (TV48125-CNS-30051), oder bei Nichtteilnahme an der Extensionsstudie erfolgte nach 7,5 Monaten nach der letzten Gabe der Studienmedikation eine letzte Nachbeobachtungsvisite (zur Bestimmung der ADA) e: episodische Migräne ist in der Studie definiert als ≥ 6 bis ≤ 14 Kopfschmerztage pro Monat, davon ≥ 4 Migränetage ADA: Antidrug Antibody; n: relevante Teilpopulation; MHD: monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerztage; MMD: monatliche Migränetage; mtl.: monatlich; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vj.: vierteljährlich; vs.: versus</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU für Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
HALO (CM)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, monatlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anfangsdosis: 675 mg, s. c. ▫ gefolgt von 225 mg s. c. alle 4 Wochen (über insgesamt 2 Dosen) oder ▪ Fremanezumab, vierteljährlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ einmalige Dosis: 675 mg, s. c. ▫ gefolgt von Placebogaben alle 4 Wochen (über insgesamt 2 Dosen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
HALO (EM)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, monatlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 225 mg s. c. alle 4 Wochen (über insgesamt 3 Dosen) oder ▪ Fremanezumab, vierteljährlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ einmalige Dosis: 675 mg, s. c. ▫ gefolgt von Placebogaben alle 4 Wochen (über insgesamt 2 Dosen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
HALO (CM) / HALO (EM)	<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gebrauch von nicht mehr als einem prophylaktischen Migränearzneimittel. Maximal 30 % der Patientinnen und Patienten durften 1 zu Studienbeginn bereits bestehendes prophylaktisches Migränearzneimittel im Studienverlauf in stabiler Dosis weiterführen, wenn es in stabiler Dosis für mindestens 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase eingenommen wurde. Folgende Arzneimittel waren erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Betablocker: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol ▫ Calciumkanal-Blocker / Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen ▫ Antidepressiva: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin ▫ Antiepileptika: Topiramamat, Valproat und Divalproat ▪ pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke ▪ Gebrauch von Arzneimitteln zur Therapie anderer Erkrankungen (z. B. Gebrauch von Propranolol für Hypertonie) mit stabiler Dosis für mindestens 2 Monate vor Beginn der 28-tägigen Run-in-Phase <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn keine Begleitbehandlung zur Migräneprophylaxe (d. h. mindestens 5 Halbwertszeiten vor Studieneinschluss) mit folgenden Wirkstoffen einnehmen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Betablocker: Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Nadolol und Timolol ▫ Calciumkanal-Blocker / Benzocyclohepten: Flunarizin und Pizotifen ▫ Antidepressiva: Amitriptylin, Venlafaxin, Nortriptylin, Duloxetin ▫ Antiepileptika: Topiramamat, Valproat, Carbamazepin und Divalproat ▫ Angiotensin Rezeptorblocker: Candesartan und Lisinopril ▫ Clostridium botulinum Toxin Typ A: Botox ▫ Triptane / Ergot-Derivate: als prophylaktische Migränemedikation ▫ NSARs: als Migräneprophylaxe oder sofern täglich angewendet ▫ Eingriff / Intervention zur Migräneprophylaxe ▫ Nervenblockade im Kopf und Hals ▪ Alle aufgeführten Arzneimittel sind in topischer Darreichungsform oder als Augentropfen zugelassen. Andere Arzneimittel in den gleichen Klassen, die nicht in dieser Liste enthalten sind, sind zulässig. 	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in den vom pU für Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieversager (mangelnde Wirksamkeit), die zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf 2 oder mehr der folgenden Arzneimittelcluster zur Behandlung von CM in ausreichender therapeutischer Dosis und Verwendung für mindestens 3 Monate zeigten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cluster A: Divalproex-Natrium und Natriumvalproat ▫ Cluster B: Flunarizin und Pizotifen ▫ Cluster C: Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin ▫ Cluster D: Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol ▪ Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen in Kopf, Gesicht oder Hals aufgrund von Migräne oder aus medizinischen oder kosmetischen Gründen innerhalb von 4 Monaten vor Screening ▪ Einnahme von Arzneimitteln, welche Opiate (einschließlich Codein) oder Barbiturate (einschließlich Butalbital/Aspirin/Koffein, Butalbital/Paracetamol/Koffein oder andere Kombinationen mit Butalbital) enthalten an mehr als 4 Tagen pro Monat für die Behandlung von Migräne oder aus anderen Gründen ▪ Eingriff oder Intervention gegen Migräne (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening 	
<p>a: Angaben zu erlaubten nicht medikamentösen Begleitbehandlungen liegen in den Studienunterlagen nicht vor. Eine Begleitbehandlung mit nicht medikamentösen Therapien war in den Studien nicht ausgeschlossen. CM: chronische Migräne; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus</p>		

Anhang B – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU für Fragestellung 3 eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FOCUS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–70 Jahre) mit chronischer ^b oder episodischer ^b Migräne und Therapieversagen von 2–4 Wirkstoffklassen der medikamentösen Behandlungen zur Migräneprophylaxe ^c in den letzten 10 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, mtl.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 225 mg (N = 283)^d ▪ Fremanezumab, vj.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 675 mg (N = 276) ▪ Placebo (N = 279) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening / Run-in-Phase: innerhalb von 28 Tagen ▪ Behandlung: 12 Wochen^e ▪ Beobachtung: 6 Monate 	98 Zentren in: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 11/2017–10/2018	primär: mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Endpunkte werden ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung entsprechend den Angaben des pU aufgeführt.</p> <p>b: episodische Migräne ist in der Studie definiert als ≥ 6 bis < 15 Kopfschmerztage pro Monat, davon ≥ 4 Migränetage; chronische Migräne ist definiert als ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat, davon ≥ 8 Migränetage</p> <p>c: Einschluss der Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen auf folgende Vortherapien (Wirkstoffklassen): Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure (zur Definition von Therapieversagen siehe Abschnitt 2.6)</p> <p>d: Im Studienarm mit monatlicher Fremanezumab-Gabe haben Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne eine Initialdosis von 675 mg erhalten. Dies entspricht nicht der Angabe in der Fachinformation (siehe Abschnitt 2.6).</p> <p>e: Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase erhalten alle Studienpatientinnen und -patienten in einer offenen Extensionsphase eine weitere Behandlung mit 225 mg Fremanezumab monatlich, für insgesamt 3 Dosen.</p> <p>n: relevante Teilpopulation; mtl.: monatlich; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vj.: vierteljährlich; vs.: versus</p>						

Tabelle 13: Charakterisierung der Intervention in der vom pU für Fragestellung 3 eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
FOCUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, monatlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anfangsdosis <ul style="list-style-type: none"> - bei chronischer Migräne: 675 mg, s. c. - bei episodischer Migräne: 225 mg, s. c. ▫ gefolgt von 225 mg s. c. alle 4 Wochen (über insgesamt weitere 2 Dosen) oder ▪ Fremanezumab, vierteljährlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei episodischer und chronischer Migräne: einmalige Dosis: 675 mg, s. c. ▫ gefolgt von Placebodosen alle 4 Wochen (über insgesamt 2 Dosen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
<p>Erlaubte Begleitbehandlung^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke ▪ Andere Arzneimittel in den gleichen Wirkstoffklassen, die nicht in der Liste unter „Erlaubte Vorbehandlung“ enthalten sind, sind für andere Indikationen zulässig. ▪ Weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel müssen zum Zeitpunkt des Screenings mindestens für 2 Monate stabil dosiert sein und während der doppelblinden Behandlungsphase unverändert bleiben. ▪ nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder Nahrungsmittelergänzungen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initiierung einer Migräneprophylaxe (siehe unter „Erlaubte Vorbehandlung“) während Screening / Run-in-Phase^b sowie für die Dauer der Studie^c 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <p>2–4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen in den letzten 10 Jahren mit den folgenden Wirkstoffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propranolol, Metoprolol, Atenolol und Bisoprolol ▪ Topiramat ▪ Amitriptylin ▪ Flunarizin ▪ Candesartan ▪ Clostridium botulinum Toxin Typ A^d ▪ Valproinsäure <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eingriff oder Intervention gegen Migräne (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening ▪ Clostridium botulinum Toxin Typ A-Injektionen im Kopf-Hals-Bereich innerhalb von 3 Monaten vor Screening ▪ Opiate oder Barbiturat-haltige Schmerzmittel ≥ 4 Tage innerhalb der Screeningphase ▪ Ergotamine oder Triptane als Migräneprophylaxe ▪ NSARs als Migräneprophylaxe^e ▪ CGRP-Antikörper 		

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Intervention in der vom pU für Fragestellung 3 eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab vs. Placebo (Fortsetzung)

- | |
|---|
| <p>a: Angaben zu erlaubten nicht medikamentösen Begleitbehandlungen liegen in den Studienunterlagen nicht vor (siehe Abschnitt 2.6).</p> <p>b: Zum Zeitpunkt des Screenings müssen mindestens 5 Halbwertszeiten der vorherigen medikamentösen Migräneprophylaxe verstrichen sein.</p> <p>c: auch für die Behandlung anderer Indikationen als Migräne nicht erlaubt (außer als topische Darreichungsform oder als Augentropfen)</p> <p>d: Sofern Clostridium botulinum Toxin Typ A als vorherige prophylaktische Medikation eingesetzt wurde, müssen mindestens 2 Injektionen verabreicht und 3 Monate seit der letzten Injektion vor dem Screening vergangen sein.</p> <p>e: Niedrig dosiertes Aspirin (z. B. 81 mg) zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen war erlaubt.</p> <p>CGRP: Calcitonin-gene related peptide; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus</p> |
|---|

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Lehmann, Helmar	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?