



IQWiG-Berichte – Nr. 827

Fremanezumab (Migräne) –

Addendum zum Auftrag A19-44

Addendum

Auftrag: A19-82
Version: 1.0
Stand: 18.10.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fremanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-44

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.09.2019

Interne Auftragsnummer

A19-82

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ana Liberman
- Wiebke Sieben
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Fremanezumab, Migräne, Nutzenbewertung, NCT03308968

Keywords: Fremanezumab, Migraine Disorders, Benefit Assessment, NCT03308968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zur Studie FOCUS	2
2.1.1 Studiencharakteristika	2
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	6
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial	8
2.1.2.3 Ergebnisse	9
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	15
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	15
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	18
2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien	19
2.2 Zusammenfassung	20
3 Literatur	22
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie FOCUS)	24
Anhang B – Kommentare zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten (Studie FOCUS)	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.....	4
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.....	5
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.....	8
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.....	8
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	10
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	11
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.....	17
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fremanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC	18
Tabelle 9: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	21
Tabelle 10: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
HIT-6	Headache Impact Test-6
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
pU	pharmazeutischer Unternehmer
MIDAS	Migraine Disability Assessment
MSQoL	Migraine-Specific Quality of Life
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.09.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-44 (Fremanezumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Fremanezumab hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Daten einer Teilpopulation der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) FOCUS zur Beantwortung der Fragestellung 3 vorgelegt. Die Fragestellung 3 umfasst erwachsene 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, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (Letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne). Für diese Population ist Best supportive Care (BSC) die zweckmäßige Vergleichstherapie („Fragestellung 3“ der Dossierbewertung A19-44 [erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt]; Patientenpopulation c gemäß pU). Die vom pU vorgelegten Daten waren nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten, da die vom pU gebildete Teilpopulation die Zielpopulation der Fragestellung 3 nicht adäquat abbildet [1]. Mit seiner Stellungnahme [3] und im Nachgang der mündlichen Anhörung [4] hat der pU weitere Auswertungen der Studie FOCUS [5] vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU nachgereichten Auswertungen zur Studie FOCUS beauftragt. Der Auftrag umfasst außerdem die Darstellung und Bewertung der im Nutzenbewertungsverfahren von Galcanezumab [6,7] ergänzend abgebildeten Endpunkte (Reduktion der Migränetage um $\geq 75\%$ und 100% , jeweils im Vergleich zu Baseline, Reduktion der Kopfschmerztag/Monat und Migränestunden/Monat).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zur Studie FOCUS

Die Fragestellung 3 der Nutzenbewertung von Fremanezumab umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, 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, Clostridium botulinum Toxin Typ A. Diese Teilpopulation bildet Patientinnen und Patienten ab, für die nur noch eine Therapie mit Best supportive Care (BSC) infrage kommt.

Für die Beantwortung der Fragestellung 3 hat der pU in seinem Dossier Daten zu folgender Teilpopulation der Studie FOCUS vorgelegt: Patientinnen und Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war. Wie in der Dossierbewertung A19-44 [1] beschrieben, bildet diese vom pU selektierte Teilpopulation die Zielpopulation der Fragestellung 3 nicht adäquat ab.

In seiner Stellungnahme [3,5] hat der pU zur Bewertung der Fragestellung 3 der Nutzenbewertung Auswertungen der Studie FOCUS vorgelegt, die folgende Teilpopulation umfassen: Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Betablocker (Propranolol oder Metoprolol), Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin.

Die vom pU gebildete Teilpopulation wird als geeignet angesehen die Fragestellung 3 zu beantworten. Die Auswertungen der Teilpopulation sind für die vorliegende Fragestellung daher relevant.

Die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation werden im Folgenden beschrieben.

2.1.1 Studiencharakteristika

Die Studie FOCUS ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Fremanezumab mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer oder episodischer Migräne eingeschlossen. 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. Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns sowie der Interventionen ist der Dossierbewertung A19-44 zu entnehmen [1].

Interventionsarme der Studie FOCUS

In der 3-armigen Studie FOCUS wurden insgesamt 2 verschiedene Dosierungen von Fremanezumab untersucht:

- monatliche Fremanezumab-Gabe (jeweils 225 mg für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne und 675 mg / 225 mg / 225 mg für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne)
- vierteljährliche Fremanezumab-Gabe (1-malig 675 mg)

In der vorliegenden Bewertung werden die monatliche und die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe als gleichwertig angesehen. Auch in der mündlichen Anhörung [4] wurde diese Einschätzung bestätigt. Daher werden die Ergebnisse der beiden Interventionsarme im Folgenden zusammengefasst betrachtet. In der Tabelle 1 werden zusätzlich die Patientencharakteristika getrennt zu den einzelnen Interventionsarmen dargestellt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie FOCUS

Wie bereits in der Dossierbewertung A19-44 beschrieben [1] umfasst eine Behandlung mit BSC im Anwendungsgebiet der Migräne neben einer Akutmedikation im Migräneanfall auch nicht medikamentöse Therapien wie beispielsweise psychologische Therapien, Akupunktur oder Ausdauersport. Während der Behandlung mit der Studienmedikation war in der Studie FOCUS der Einsatz von Akutmedikation zur Behandlung der Migräneattacke erlaubt. Angaben zum Einsatz von nicht medikamentösen Maßnahmen liegen nicht vor bzw. wurden nach Aussage des pU in der Anhörung [4] in der Studie FOCUS nicht dokumentiert. Da nicht medikamentöse Maßnahmen nicht explizit ausgeschlossen waren, ist jedoch davon auszugehen, dass deren Anwendung grundsätzlich möglich war. Es wird daher angenommen, dass den Patientinnen und Patienten grundsätzlich verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung standen, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC wird in der Studie FOCUS als hinreichend umgesetzt angesehen.

Patientencharakteristika

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie FOCUS.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	Fremanezumab (monatlich + vierteljährlich) +BSC	Fremanezumab (monatlich) + BSC	Fremanezumab (vierteljährlich) + BSC	Placebo + BSC
FOCUS	N ^a = 388	N ^a = 207	N ^a = 181	N ^a = 195
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (11)	45 (11)	46 (10)	46 (11)
Geschlecht [w / m], %	85 / 15	86 / 14	83 / 17	87 / 13
Abstammung, n (%)				
weiß	361 (93)	191 (92)	170 (94)	182 (93)
schwarz	2 (1)	2 (1)	0 (0)	2 (1)
asiatisch	3 (1)	3 (1)	0 (0)	1 (1)
andere	3 (1) ^b	1 (1) ^b	2 (1) ^b	0 (0)
nicht berichtet	19 (5)	10 (5)	9 (5)	10 (5)
Krankheitsdauer [Jahren], MW (SD)	23,4 (13,1)	23,2 (13,6)	23,7 (12,5)	22,9 (13,1)
Migränetyp (gemäß Randomisierung), n (%)				
EM	149 (38)	82 (40)	67 (37)	76 (39)
CM	239 (62)	125 (60)	114 (63)	119 (61)
Anzahl der Migränetage [Tage/Monat], MW (SD)	14,3 (5,4)	14,2 (5,6)	14,4 (5,3)	14,2 (5,9)
Anzahl der Kopfschmerztage, jegliche Schwere [Tage/Monat], MW (SD)	14,2 (5,8)	14,2 (5,9)	14,1 (5,7)	14,2 (6,1)
Anzahl der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen [Tage/Monat], MW (SD)	12,6 (5,6)	12,6 (5,8)	12,6 (5,4)	12,6 (5,9)
fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen, n (%)				
2	296 (76,3) ^b	159 (76,8%)	137 (75,7%)	143 (73,3%)
3	83 (21,4) ^b	46 (22,2%)	37 (20,4%)	49 (25,1%)
4	9 (2,3) ^b	2 (1,0%)	7 (3,9%)	3 (1,5%)
Anzahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen [Tage/Monat], MW (SD)	12,3 (6,0)	12 (5,9)	12,7 (6,0)	12,1 (6,5)
Anzahl der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat (Triptane oder Ergotamine) [Tage/Monat], MW (SD)	9 (6,4)	8,6 (6,2)	9,3 (6,7)	9,2 (6,7)
jegliche nicht medikamentöse Migräneprophylaxe, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: eigene Berechnung CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>

Die Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation der Studie FOCUS waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar: Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich etwa 46 Jahre alt und mehrheitlich weiß. Der überwiegende Teil waren Frauen und seit durchschnittlich etwa 23 Jahren erkrankt. Rund 60 % der Patientinnen und Patienten wies eine chronische Migräne auf, die Anzahl der Migränetage/Monat lag durchschnittlich bei etwa 14 Tagen. Etwa 76 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation hatte vor Studieneinschluss 2 medikamentöse Migräneprophylaxen erhalten.

Angaben zu Studien- oder Therapieabbrüchen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Allerdings war der Anteil an Therapieabbrüchen in der Gesamtpopulation sehr niedrig (etwa 3 % bei Patientinnen und Patienten, die Fremanezumab erhalten haben, und 5 % im Placebo-Arm). Die Gründe für Therapieabbruch waren in den jeweiligen Studienarmen vergleichbar verteilt. Zu Studienabbrüchen in der Gesamtpopulation werden in den Studienunterlagen die identischen Angaben wie zu Therapieabbrüchen gemacht. Jedoch geht daraus nicht hervor, ob es sich um dieselben Patientinnen und Patienten handelt.

Endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial

Tabelle 2 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte		
FOCUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik, gemessen über die Migränetage/Monat
 - allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über den Headache Impact Test-6 (HIT-6)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL)-Fragebogen
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignisse (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der weitere Endpunkte herangezogen hat. Erläuternde Kommentare zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten befinden sich in Anhang B.

Ergänzend dargestellte Operationalisierungen zum Endpunkt Symptomatik

Der Auftrag des G-BA umfasst auch die Darstellung und Bewertung der nachfolgend aufgeführten Operationalisierungen zum Endpunkt Symptomatik. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diese ergänzend dargestellt. Dies wird nachfolgend begründet.

Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % und 100 % im Vergleich zur Baselinephase

Der pU hat für den Endpunkt Reduktion der Migränetage/Monat Responderanalysen zur Reduktion um ≥ 50 %, um ≥ 75 % und um 100 %, jeweils im Vergleich zur Baselinephase vorgelegt. Diese Responsekriterien sind patientenrelevant. Bei der in Fragestellung 3 betrachteten Population handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die medikamentöse Therapieoptionen zur Migräneprophylaxe ausgeschöpft sind und für die daher nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Vor dem Hintergrund der Symptomlast der Patientinnen und Patienten stellt bereits die Reduktion um ≥ 50 %, unabhängig davon, ob eine episodische Migräne oder eine chronische Migräne vorliegt, ein angemessenes Responsekriterium dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird

deshalb die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ herangezogen. Die Auswertungen zur Reduktion um $\geq 75\%$ und 100% werden ergänzend dargestellt. Unabhängig davon widersprechen sich die Ergebnisse zu den verschiedenen Responsekriterien nicht.

Migränestunden/Monat

Es liegen keine Auswertungen zur Anzahl der Migränestunden/Monat vor. Aus diesem Grund entfällt eine Kommentierung zur Patientenrelevanz.

Kopfschmerztage/Monat: Reduktion um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baselinephase; mittlere Veränderung im Vergleich zur Baselinephase

Ein Kopfschmerztage war in der Studie FOCUS definiert als ein Kalendertag, an dem eine Patientin bzw. ein Patient ≥ 4 aufeinanderfolgende Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere hatte. Weiterhin wurden Kopfschmerzen jeglicher Schwere und Dauer, die die Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation (Triptane oder Ergot-Derivate) erforderten, als Kopfschmerztage dokumentiert.

Kopfschmerztage/Monat werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Migränetage/Monat die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten genauer abbilden als die unspezifische Erfassung der Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Art. Der im vorliegenden Anwendungsgebiet interessierende Migränekopfschmerz bzw. wahrscheinliche Migränekopfschmerz gemäß ICHD-3-Klassifikation [8] ist bereits durch die Migränetage/Monat abgebildet. Differenzierte Auswertungen zu Migränekopfschmerz, wahrscheinlichem Migränekopfschmerz und Nichtmigränekopfschmerz liegen nicht vor.

Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie FOCUS Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat; ergänzend: Kopfschmerz/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL)	SUEs	Abbruch wegen UEs
FOCUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala ; vs.: versus

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat; ergänzend: Kopfschmerz/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL)	SUEs	Abbruch wegen UEs
FOCUS	N	N	H ^a	N	N	N	N	N

a: Keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch, auf dessen Grundlage der Effekt berechnet wird.

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala ; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie der Schadenendpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat sowie ergänzend dargestellt Kopfschmerztag/Monat) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Der Endpunkt Symptomatik wurde aus den täglichen Eintragungen im elektronischen Tagebuch ermittelt. Der Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial bei den Ergebnissen liegt darin, dass aufgrund fehlender Informationen unklar bleibt, für wie viele Patientinnen und Patienten entsprechende Eintragungen in das elektronische Tagebuch im relevanten Ausmaß fehlen. Die monatlichen Migränetage wurden entsprechend des Anteils der Migränetage unter den dokumentierten Tagen auf den Gesamtzeitraum umgelegt. Sofern an vielen Tagen keine Dokumentation erfolgte, kann das zu einer bedeutsamen Verzerrung bei der Berechnung der monatlichen Migränetage führen. Um das mögliche Ausmaß einer resultierenden Verzerrung der Effektschätzung bewerten zu können, wären daher beispielsweise Häufigkeitstabellen notwendig, aus denen für den gesamten Beobachtungszeitraum hervorgeht, für wie viele Patientinnen und Patienten an wie vielen Tagen innerhalb eines jeweiligen Monats Eintragungen fehlen. Auch im Nachgang der mündlichen Anhörung hat der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Umfangs der fehlenden Eintragungen im elektronischen Tagebuch geliefert. In den nachgereichten Unterlagen beschreibt er lediglich, dass Berechnungen zu Operationalisierungen der Symptomatik bei Einträgen ≥ 10 Tage/Monat basierend auf den vorhandenen Daten auf 28 Tage hochgerechnet wurden und dass bei Einträgen an < 10 Tage/Monat die fehlenden Werte anhand Last Observation carried forward (LOCF) fortgeschrieben wurden. Diese Angaben sind jedoch nicht ausreichend.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Fremanezumab + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat, die auf ≥ 2 Vortherapien (Wirkstoffklassen) mit Betablocker (Propranolol, Metoprolol) oder Flunarizin oder Topiramaten oder Amitriptylin nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, zusammen. Die Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo+ BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FOCUS					
Mortalität					
Gesamtmortalität	388	0 (0)	195	0 (0)	–
Morbidität					
Symptomatik: Migränetage/Monat ^b					
Reduktion um ≥ 50 %	388	144 (37)	195	19 (10)	3,82 [2,44; 5,97]; < 0,001
Reduktion um ≥ 75 % (ergänzend dargestellt)	388	46 (12)	195	5 (3)	4,64 [1,87; 11,48]; < 0,001
Reduktion um 100 % (ergänzend dargestellt)	388	4 (1)	195	0 (0)	4,54 [0,25; 83,91]; 0,161
Kopfschmerztage/ Monat, jegliche Schwere, Reduktion um ≥ 50 % ^c (ergänzend dargestellt)		k. A.		k. A.	k. A.
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	388 ^d	208 (53,61 ^d)	195	101 (52)	–
SUEs	388 ^d	4 (1 ^d)	195	3 (1)	0,67 [0,15; 2,96]; 0,625
Abbruch wegen UEs	388 ^d	3 (0,8 ^d)	195	2 (1)	0,75 [0,13; 4,47]; 0,829
a: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [9])					
b: definiert als ein Kalendertag, an dem eine Patientin oder ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden oder Einnahme von migräne-spezifischen Kopfschmerzmedikamenten dokumentierte					
c: definiert als Kalendertag, an dem an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auftrat oder die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten notwendig war (dokumentiert im elektronischen Tagebuch)					
d: fehlerhafte Angabe in den eingereichten Unterlagen, eigene Berechnung					
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC			Placebo + BSC			Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
FOCUS							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b	388	69,6 (21,2)	6,28 (20,14)	195	70,1 (20,1)	1,72 (17,6)	4,22 [1,28; 7,17]; 0,005 Hedges' g: 0,24 [0,06; 0,41]
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) ^c	388	64,2 (4,4)	-6,43 (7,16)	195	64,0 (5,2)	-2,96 (6,18)	-3,37 [-4,45; -2,30]; < 0,001 Hedges' g: -0,57 [-0,74; -0,39]
Migränestunden/ Monat (ergänzend dargestellt)			k. A.			k. A.	k. A.
Kopfschmerztag/ Monat, jegliche Schwere ^d (ergänzend dargestellt)	388	14,2 (5,8)	-4,72 (4,59)	195	14,2 (6,1)	-1,28 (4,19)	-3,47 [-4,32; -2,62]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL ^e							
Einschränkung der Rollenfunktion	388	47,6 (17,4)	18,33 (20,44)	195	47,6 (19,0)	9,74 (17,15)	9,06 [5,77; 12,35]; < 0,001 Hedges' g: 0,44 [0,27; 0,62]
Verhinderung der Rollenfunktion	388	63,2 (20,4)	14,51 (18,52)	195	64,2 (21,0)	8,56 (17,35)	5,81 [2,82; 8,80]; < 0,001 Hedges' g: 0,33 [0,16; 0,50]
Emotionale Verfassung	388	60,6 (23,9)	16,55 (22,6)	195	60,6 (25,3)	8,1 (21,88)	9,14 [5,52; 12,77]; < 0,001 Hedges' g: 0,38 [0,204; 0,55]

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Fremanezumab</p> <p>c: höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung der allgemeinen Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Fremanezumab</p> <p>d: definiert als Kalendertag, an dem an ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auftrat oder die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten notwendig war (dokumentiert im elektronischen Tagebuch).</p> <p>e: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Fremanezumab</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie FOCUS trat in den beiden Studienarmen kein Todesfall auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich deshalb kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fremanezumab + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Symptomatik (Migränetage/Monat)

Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase

Für die Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC. Aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fremanezumab + BSC im Vergleich mit BSC.

Ergänzend dargestellte Operationalisierungen zum Endpunkt Symptomatik

Migränetage/Monat

Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase

Für die Reduktion der Migränetage/Monat um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC.

Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % im Vergleich zur Baselinephase

Für die Reduktion der Migränetage/Monat um 100 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Migränestunden/Monat

Für die Migränestunden/Monat liegen keine Daten vor.

Kopfschmerztage/MonatReduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase

Für die Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase liegen keine Daten vor.

mittlere Veränderung der Kopfschmerztage/Monat im Vergleich zur Baselinephase

Für die Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztage/Monat im Vergleich zu Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum von 12 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Fremanezumab + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC.

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als ein relevanter Effekt interpretiert. Für diesen Endpunkt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Fremanezumab + BSC im Vergleich mit BSC.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**MSQoL**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels MSQoL, werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung des MSQoL zeigt sich jeweils

ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird jeweils die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD für die 2 Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Für diese Domänen ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Fremanezumab + BSC gegenüber BSC. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist. Für diese Domäne ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fremanezumab + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fremanezumab + BSC gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Der pU hat in den nachgereichten Unterlagen für die relevante Teilpopulation lediglich Daten zu UEs auf der Ebene der Systemorganklassen (SOC) vorgelegt. Angaben zu bevorzugten Begriffen (PT) liegen nicht vor. Auf dieser Datenbasis ist eine Auswahl von spezifischen UEs nicht möglich. Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu spezifischen UEs die Ergebnisse zu Nebenwirkungen und auch die Gesamtbewertung zum Zusatznutzen nicht infrage stellen. Insgesamt liegen bei Gesamtraten der Endpunkte zu Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Die UEs sind in der Studie FOCUS bei etwa der Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aufgetreten, davon waren nur sehr wenige schwerwiegend (Tabelle 5).

Häufige UEs auf SOC-Ebene sind in Anhang A dargestellt.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die Nutzenbewertung sind grundsätzlich folgende potenzielle Effektmodifikatoren relevant:

- Alter (18 bis 45 Jahre / > 45 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (USA / Europa)
- Migränetyp (chronisch / episodisch)
- Medikamentenübergebrauch zu Baseline (ja / nein)
- Anzahl vorheriger medikamentöser Migräneprophylaxen mit Therapieversagen (2 / 3 / 4)

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren präspezifiziert.

Im Widerspruch zur mündlichen Anhörung [4] reicht der pU in seiner Stellungnahme [5] nicht die vollständigen Ergebnisse zu Subgruppenanalysen ein. In den nachgereichten Unterlagen beschreibt der pU lediglich knapp die angewendete Methodik und macht dabei keine Angaben dazu ob die Interventionsarme in die Auswertung zusammengefasst oder getrennt eingingen. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu Subgruppenanalysen nicht reproduzierbar. Daher sind die vorgelegten Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation nicht verwertbar. Eine eigene Berechnung von Subgruppenanalysen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich, da nur Ergebnisse zu Subgruppen zu den Subgruppenmerkmalen vorliegen, für die der pU auf Basis seiner Berechnungen jeweils eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) beobachtet hat.

Insgesamt sind die vorliegenden Daten nicht geeignet, um Aussagen zu Effektmodifikationen in der Studie FOCUS zu treffen.

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den im vorliegenden Addendum in Abschnitt 2.1.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität***Symptomatik (Migränetage/Monat)***

Der Endpunkt Migränetage/Monat wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies wird maßgeblich aus den vorliegenden Werten der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn zur allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) abgeleitet. Für die Auswertung des HIT-6 wird ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer ausgeprägteren Beeinträchtigung durch Kopfschmerz. Ein Gesamtscore ≤ 49 bedeutet keine bis wenig Beeinträchtigung, 50 bis 55: etwas Beeinträchtigung, 56 bis 59: wesentliche Beeinträchtigung und ein Gesamtscore ≥ 60 bedeutet schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerz [11]. Die Werte zeigen, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie FOCUS zu Studienbeginn eine schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerz hatten (siehe Tabelle 6). Mit dem Instrument HIT-6 wird zwar Kopfschmerz allgemein erhoben und nicht spezifisch Migränekopfschmerz, allerdings wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass aufgrund der Krankheitslast durch Migränekopfschmerz der Patientengruppe, für die BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, das Instrument HIT-6 zur Einschätzung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Migränetage/Monat geeignet ist.

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Der Endpunkt Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) wird in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet. Zur Begründung siehe die Argumentation für die Einstufung der Endpunktkategorie des Endpunkts Migränetage/Monat.

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %	37 % vs. 10 % RR: 3,82 [2,44; 5,97] RR: 0,26 [0,17; 0,41] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	–6,43 vs. –2,96 MD: –3,37 [–4,45; –2,30] p < 0,001 Hedges' g ^d : –0,57 [–0,74; –0,39] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	6,28 vs. 1,72 MD: 4,22 [1,28; 7,17] p = 0,005 Hedges' g ^d : 0,24 [0,06; 0,41]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQoL Einschränkung der Rollenfunktion	18,33 vs. 9,74 MD: 9,06 [5,77; 12,35]; p < 0,001 Hedges' g ^d : 0,44 [0,27; 0,62] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Verhinderung der Rollenfunktion	14,51 vs. 8,56 MD: 5,81 [2,82; 8,80] p < 0,001 Hedges' g ^d : 0,33 [0,16; 0,50]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Verfassung	16,55 vs. 8,1 MD: 9,14 [5,52; 12,77] p < 0,001 Hedges' g ^d : 0,38 [0,204; 0,55] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	1 % vs. 1 % RR: 0,67 [0,15; 2,96]; p = 0,625	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0,8 % vs. 1 % RR: 0,75 [0,13; 4,47]; p = 0,829	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HIT-6: Headache Impact Test-6; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fremanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 %: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich ▪ Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6): Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ MSQoL (Einschränkung der Rollenfunktion): Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ MSQoL (Emotionale Verfassung): Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	
BSC: Best supportive Care; HIT-6: Headache Impact Test-6; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis der Studie FOCUS für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, nur positive Effekte. Diese werden jeweils in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachtet.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Fremanezumab + BSC gegenüber BSC.

2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394(10203): 1030-1040.

Teva Branded Pharmaceutical Products. 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>.

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.

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: study TEV48125-CNS-30068; clinical study protocol amendment 01 [unveröffentlicht]. 2017.

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: study TEV48125-CNS-30068; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.

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: study TEV48125-CNS-30068; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

Teva. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 802: Fremanezumab (Migräne); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-44. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".

Teva. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA; Studien: TEV48125-30068 (FOCUS), TEV48125-30049 (HALO CM), TEV48125-30050 (HALO EM) [unveröffentlicht]. 2019.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Fremanezumab aus der Dossierbewertung A19-44 für Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Für die anderen Fragestellungen ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A19-44.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Fremanezumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-44 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: 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 oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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. Sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A kommen nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten infrage.</p> <p>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</p> <p>d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne</p> <p>e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremanezumab (Migräne): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-44 [online]. 13.08.2019 [Zugriff: 15.08.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 802). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-44_Fremanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Teva. Fremanezumab (AJOVY): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.05.2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/#dossier>.
3. Teva. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 802: Fremanezumab (Migräne); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-44. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Fremanezumab: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 24.09.2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-462/2019-09-24_Wortprotokoll_Fremanezumab_D-460.pdf.
5. Teva. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA; Studien: TEV48125-30068 (FOCUS), TEV48125-30049 (HALO CM), TEV48125-30050 (HALO EM) [unveröffentlicht]. 2019.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne): Addendum zum Auftrag A19-28; Auftrag A19-63 [online]. 21.08.2019 [Zugriff: 25.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 805). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-63_Galcanezumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-28_V1-0.pdf.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): the International Classification of Headache Disorders; 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211.
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
11. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(3): 357-367.
12. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia* 1999; 19(2): 107-114.
13. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 2000; 88(1): 41-52.
14. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53(5): 988-994.
15. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5): 353-365.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie FOCUS)

Tabelle 10: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fremanezumab + BSC N = 388 ^c	Placebo + BSC N = 195
SOC^{a, b}		
FOCUS		
Gesamtrate UEs	208 (53,6) ^c	101 (52)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (15,2) ^c	39 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (4,6) ^c	2 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (6,4) ^c	22 (11)
Gefäßerkrankungen	11 (2,8) ^c	4 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (7,0) ^c	22 (11)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebe	16 (4,1) ^c	7 (4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	41 (10,6) ^c	9 (5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	70 (18,0) ^c	35 (18)
Untersuchungen	23 (5,9) ^c	4 (2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (4,4) ^c	9 (5)
<p>a: MedDRA-Version 18.1; abweichend vom Studienbericht wird im Modul 4 A die Version 16.1 angegeben; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.</p> <p>b: Angaben zu PTs liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.</p> <p>c: eigene Berechnung aus Angaben zu Patientenzahlen in einzelnen Fremanezumab-Armen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Anhang B – Kommentare zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten (Studie FOCUS)

Migraine Disability Assessment (MIDAS): nicht eingeschlossen

Beim MIDAS [12-14] handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen in den Domänen Arbeit, Haushaltsarbeiten und Freizeit innerhalb der vorangegangenen 3 Monate. Er besteht aus 5 Fragen und 2 Zusatzfragen. Die ersten 4 Fragen beziehen sich auf die Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder im Haushalt. Frage 5 bezieht sich auf die Einschränkung durch Kopfschmerz bei täglichen Aktivitäten. Die 2 Zusatzfragen beziehen sich auf die Bewertung der Häufigkeit und der Schwere der Kopfschmerzen. Es wird ein Gesamtscore aus den 5 Fragen ohne die beiden Zusatzfragen gebildet. Höhere Werte stehen für einen schlechteren Zustand.

Der pU legt Auswertungen für die relevante Teilpopulation zum Gesamtscore sowie zum Grad der Beeinträchtigung vor. Für den Gesamtscore gibt es eine Klassifikation in die Schweregrade I (0 bis 5), II (6 bis 10), III (11 bis 20) und IV (≥ 21). Die Werte I bis IV entsprechen dem vom pU definierten Grad der Behinderung (kodiert als 1 bis 4). Nur die Auswertungen zum Gesamtscore waren in der Studie FOCUS präspezifiziert.

Der MIDAS wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dieses Instrument betont die Arbeitsproduktivität und Leistungsfähigkeit deutlich stärker als die Beeinträchtigung durch Kopfschmerz. So geht in den Gesamtscore die Bewertung von Häufigkeit und Schwere der Kopfschmerzen nicht ein. Da der in der Studie FOCUS ebenfalls erhobene und in die Nutzenbewertung eingeschlossene Fragebogen HIT-6 die patientenberichtete Beeinträchtigung durch Kopfschmerz genauer erfasst, wird in der vorliegenden Datensituation ausschließlich der HIT-6 für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass der MIDAS keine relevanten über den HIT-6 hinausgehenden Informationen zur Beeinträchtigung durch Kopfschmerz liefert.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache, Version 2.1): nicht eingeschlossen

Bei dem WPAI handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt (Fragen 1 bis 5) und die Einschränkung täglicher Aktivitäten (Frage 6) abdecken, und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden [15]. Es werden folgende Scores berechnet, die die prozentuale Beeinträchtigung durch Kopfschmerz angeben: Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Absentismus), Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei der Arbeit (Präsentismus), Gesamtarbeitsbeeinträchtigung der Arbeit durch Kopfschmerz (Absentismus + Präsentismus) und Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz.

Der WPAI-Headache Fragebogen wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Fragen 1-5 zur Abbildung der Arbeitsproduktivität (Absentismus, Präsentismus und

Absentismus + Präsentismus) werden nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Einzig die Frage 6 zu Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz, wird als patientenrelevant angesehen. Jedoch wird die Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bei Aktivitäten außerhalb der Arbeit in der vorliegenden Bewertung bereits durch das Instrument HIT-6 genauer und umfassender abgebildet.

Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat, Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat, Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat, Tage pro Monat mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen (Monthly Acute Headache Medication Days [MAHMD]), Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat: nicht eingeschlossen

Der pU schließt Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat, Stunden mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat, Tage mit Übelkeit oder Erbrechen und Photophobie oder Phonophobie pro Monat, Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen (Monthly Acute Headache Medication Days [MAHMD]) sowie Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation pro Monat in seine Bewertung ein.

Die genannten Operationalisierungen zum Endpunkt Symptomatik werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie keine zusätzlichen Informationen zum interessierenden Migränekopfschmerz bzw. wahrscheinlichen Migränekopfschmerz liefern, welcher bereits über die Migränetage/Monat abgebildet ist.