

## 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 <sup>a</sup>  |
|--|--|--|
| 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 <sup>b</sup>  | Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>   |
| 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 <sup>c</sup> , Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup> | BSC <sup>e</sup>   |
| a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br>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.<br>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<br>d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne<br>e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.<br>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  $\geq 15$  Kopfschmerztagen pro Monat, davon  $\geq 8$  Migränetage [HALO (CM)]) bzw. mit episodischer Migräne (Kopfschmerzen an  $\geq 6$  bis  $\leq 14$  Tagen pro Monat, davon  $\geq 4$  Migränetage [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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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-<br>stellung  | Indikation   | Zweckmäßige<br>Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>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 <sup>b</sup>  | Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>   | 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 <sup>c</sup> , Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup> | BSC <sup>e</sup>   | Zusatznutzen nicht belegt                             |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>                     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.<br/>                     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<br/>                     d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne<br/>                     e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.<br/>                     BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |  |  |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.