

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

#### **Fremanezumab**

Vom 7. November 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. November 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fremanezumab wie folgt ergänzt:**

## **Fremanezumab**

Beschluss vom: 7. November 2019

In Kraft getreten am: 7. November 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2019):**

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

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Zusatznutzen nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Valproinsäure<sup>1</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>2</sup>

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Zusatznutzen nicht belegt

<sup>1</sup> Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

<sup>2</sup> Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best Supportive Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Best Supportive Care:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

**Ergebnisse der RCT FOCUS<sup>3</sup>: Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC zu Woche 12**

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	388	0 (0)	195	0 (0)	---

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-44) und dem Addendum (A19-82) sofern nicht anders indiziert.

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Symptomatik</b>					
<b>Migränetage/Monat<sup>b</sup></b>					
Reduktion um ≥ 50 %	388	144 (37)	195	19 (10)	3,82 [2,44; 5,97]; < 0,001
Reduktion um ≥ 75 %	388	46 (12)	195	5 (3)	4,64 [1,87; 11,48]; < 0,001
Reduktion um 100 %	388	4 (1)	195	0 (0)	4,54 [0,25; 83,91]; 0,161

Studie FOCUS Endpunkt- kategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC			Placebo + BSC			Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende (SD)	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Kopfschmerz- tage/ Monat <sup>c</sup> (Reduktion um ≥ 50 %, ergänzend dargestellt)	Es liegen keine Daten vor.						
Kopfschmerz- tage/ Monat, jegliche Schwere <sup>e</sup> (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
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>f</sup>	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]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Allgemeine Beeinträchti- gung durch Kopfschmerz	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:

Studie FOCUS Endpunkt- kategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC			Placebo + BSC			Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende (SD)	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
(HIT-6) <sup>g</sup>							-0,57 [-0,74; -0,39]
<b>Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL)<sup>h</sup></b>							
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]

Studie FOCUS Endpunktkategorie Endpunkt	Fremanezumab + BSC		Placebo + BSC		Fremanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	388 <sup>f</sup>	208 (53,61 i)	195	101 (52)	–
SUE	388 <sup>f</sup>	4 (1 i)	195	3 (1)	0,67 [0,15; 2,96]; 0,625
Abbruch wegen UE	388 <sup>f</sup>	3 (0,8 i)	195	2 (1)	0,75 [0,13; 4,47]; 0,829

a: eigene Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés et al., 1994).

b: definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz an  $\geq 4$  aufeinanderfolgenden Stunden oder Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten dokumentierte.

c: definiert als Kalendertag, an dem an  $\geq 4$  aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auftraten oder die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten notwendig war (dokumentiert im elektronischen Tagebuch).

d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e: definiert als Kalendertag, an dem an  $\geq 4$  aufeinanderfolgenden Stunden Kopfschmerzen jeglicher Schwere auftraten oder die Einnahme von migränespezifischen Kopfschmerzmedikamenten notwendig war (dokumentiert im elektronischen Tagebuch).

f: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Fremanezumab.

g: höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung der allgemeinen Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Fremanezumab.

h: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Fremanezumab.

i: fehlerhafte Angabe in den eingereichten Unterlagen, eigene Berechnung des IQWiG.

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 Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

ca. 1.428.000 – 1.445.000 Patienten

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 1.400 – 11.000 Patienten

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 14.000 – 15.000 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ajovy<sup>®</sup> (Wirkstoff: Fremanezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. September 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ajovy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fremanezumab soll durch in der Diagnose und Therapie von Patienten mit Migräne erfahrene Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7.652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,11 € - 103,00 €
Flunarizin	48,71 € - 76,83 € <sup>4</sup>
Metoprolol	43,00 € - 61,14 €
Propranolol	122,20 € - 183,30 €
Topiramamat	276,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019)

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7.652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>2</sup>	3.326,15 €
Valproinsäure <sup>1</sup>	73,66 € - 220,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019)

<sup>4</sup> Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fremanezumab	7.652,32 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. November 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken