

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fremanezumab (Ajoovy®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.1 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.2 Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4 Therapiekosten	16
3. Bürokratiekosten	20
4. Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fremanezumab ist der 15. Mai 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Mai 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fremanezumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fremanezumab (Ajovy®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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

- 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:

- Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³

- 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Fremanezumab die Wirkstoffe Amitriptylin, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol und Topiramat, die Antikörper Erenumab und Galcanezumab sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen.

zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Zur Prophylaxe der Migräne liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Erenumab (Beschluss vom 2. Mai 2019) sowie Galcanezumab (Beschluss vom 19. September 2019) vor.

Mit Beschluss vom 16. September 2010 ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu Lasten der GKV verordnungsfähig (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist und keine Überlegenheit eines der genannten Wirkstoffe abgeleitet werden kann. Daher ist von den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen kein Wirkstoff explizit als Therapiestandard in der Migräneprophylaxe hervorzuheben.

In Patientenpopulation a) sind unbehandelte Patienten erfasst und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie. Bei diesen Patienten wäre der Einsatz oder der Wechsel auf eine dieser Optionen sachgerecht: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin. Flunarizin ist laut Zulassung nur dann einzusetzen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.

In der Gesamtschau werden für 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, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen erachtet.

In Patientenpopulation b) kommt für jene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, folgende Optionen infrage: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A. Mit „Wirkstoffklasse“ ist hier eine pharmakologische Wirkstoffklasse gemeint. Somit sind Propranolol und Metoprolol als Betablocker unter einer Wirkstoffklasse zu subsumieren, nicht aber Topiramamat, Flunarizin oder Amitriptylin.

Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für Patienten mit chronischer Migräne zugelassen und kommt darüber hinaus nur für einen eingeschränkten Patientenkreis infrage.

Mit Beschluss vom 16. September 2010 ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu Lasten der GKV verordnungsfähig (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten). Dabei soll Valproinsäure nur bei Erwachsenen mit Migräne, mit oder ohne Aura, eingesetzt werden, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte.

Derzeit findet eine Überarbeitung der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL⁴ statt. Danach soll der Einsatz der Valproinsäure weiterhin erst dann erfolgen, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war. Dabei sind auch die neu zugelassenen Antikörper vor Einsatz von Valproinsäure zu berücksichtigen. Da diese aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit noch nicht in der Versorgung etabliert sind, wurden diese zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt kommen sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht regelhaft für alle Patienten infrage, sondern stellen für bestimmte Patienten eine Therapieoption dar.

⁴ siehe Beschluss vom 6. August 2019 zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Valproinsäure zur Migräneprophylaxe bei Erwachsene

Für den Fall, dass Patienten 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, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation c) Best Supportive Care (BSC). Insgesamt ist es angemessen, eine alleinige Behandlung mit BSC erst in Erwägung zu ziehen, wenn alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Mit Erenumab und Galcanezumab sind zwei weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde weder für Erenumab, noch für Galcanezumab in den Patientenpopulationen a) und b) ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, während in Patientenpopulation c) sowohl für Erenumab, als auch für Galcanezumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet wurde. Da der Stellenwert der Antikörper aufgrund der erst kurzen Marktverfügbarkeit derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann und die Antikörper in der Versorgung noch nicht etabliert sind, stellen die Antikörper zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.1 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fremanezumab wie folgt bewertet:

- 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

Zur Migräneprophylaxe bei unbehandelten erwachsenen Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, ist der Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind unabhängig von den vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation a nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist der Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

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

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab bei erwachsenen Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wurde die Studie FOCUS vorgelegt. Bei der Studie FOCUS handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Fremanezumab gegenüber Placebo über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne. An die 12-wöchige doppelblinde Phase schloss sich eine 12-wöchige offene Studienphase an, in der alle Patienten Fremanezumab erhielten. Eingeschlossen wurden insgesamt 838 Patienten mit episodischer Migräne (EM) oder chronischer Migräne (CM) und einem Therapieversagen auf 2 bis 4 verschiedene Wirkstoffklassen der medikamentösen Migräneprophylaxe in den letzten 10 Jahren. Die eingeschlossenen Patienten mit EM mussten innerhalb der Run-in-Phase durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztagen, davon ≥ 4 Migränetage, gehabt haben. Patienten mit CM mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztagen innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Die Patienten erhielten monatlich oder vierteljährlich Fremanezumab (in verschiedenen Behandlungsarmen) oder Placebo. Im Studienverlauf war in allen Studienarmen bei akuten Migräneattacken die Einnahme von Akutmedikationen bei Bedarf erlaubt. Insgesamt wurden 838 Patienten 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Fremanezumab monatlich (N = 283; Dosierungsregime unterschiedlich für EM und CM), Fremanezumab vierteljährlich (N = 276; gleiches Dosierungsregime für EM und CM) oder Placebo (N = 279) zugeteilt.

Die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe bestand für alle Patienten der Studie aus einer Dosierung von 675 mg Fremanezumab. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nachdem, ob bei Patienten eine EM oder CM vorlag. Die Patienten mit EM erhielten insgesamt 3 Dosen mit je 225 mg Fremanezumab monatlich. Abweichend davon erhielten Patienten mit CM einmalig eine Anfangsdosis von 675 mg Fremanezumab und anschließend 2 weitere Dosen mit je 225 mg monatlich. Die in der Studie verabreichte Dosierung von Fremanezumab (225 mg monatlich oder 675 mg vierteljährlich) erfolgte für Patienten mit EM zulassungskonform entsprechend der Angaben laut Fachinformation. Die Fachinformation sieht für alle 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. Das bei Patienten mit CM in der Studie eingesetzte Dosierungsschema von Fremanezumab (initiale Gabe von 675 mg gefolgt von 2 weiteren 225 mg-Gaben) weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. 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 eingesetzte Dosierungsschema der Studie als angemessen erachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

In die Studie FOCUS wurden überwiegend Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen auf mindestens 2 der folgenden Vortherapien/Wirkstoffklassen eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder 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 abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung des Patienten war.

Die relevante Teilpopulation der Studie FOCUS für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst insgesamt 583 randomisierte Patienten (Fremanezumab N = 388 und Placebo N = 195).

In der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe (insbesondere bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung) sollen zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden, aber es kann nicht zwingend vorausgesetzt werden, dass die 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.

Im Rahmen einer klinischen Studie kann die Behandlung mit BSC in Patientengruppe c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen (aus den folgenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen. Nicht-medikamentöse Therapien waren in der Studie nicht explizit erwähnt. Auch liegen keine dokumentierten Angaben zu den durchgeführten nicht-medikamentösen Therapien vor. Ungeachtet dessen war in der Studie FOCUS bei Bedarf Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken möglich; diese wurde patientenindividuell in einem elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Da eine Akuttherapie erlaubt und nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausgeschlossen waren, wird die Behandlung im Placeboarm der Studie als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen.

Insgesamt kann die mit der Stellungnahme vorgelegte Teilpopulation der Studie FOCUS als hinreichende Annäherung an Patientenpopulation c angesehen werden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie FOCUS trat in den beiden Studienarmen kein Todesfall auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Symptomatik (Migränetage pro Monat)

In der Studie FOCUS war ein Migränetag jeweils definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz oder die Einnahme migränespezifischer Kopfschmerzmedikamente (Triptane oder Ergot-Derivate) dokumentierte. Der Migränekopfschmerz wiederum war definiert als Kopfschmerz mit oder ohne Aura über einen Zeitraum von vier aufeinander folgenden Stunden, der zudem bezüglich Schmerzcharakteristika und Begleitsymptomatik den Kriterien der ICHD-3-Klassifikation entsprach.

Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage pro Monat) werden Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, herangezogen.

Für die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Reduktion der Migränetage/Monat um 100% im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, konnte zwischen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC nicht gezeigt werden.

Kopfschmerztag pro Monat

In der Studie FOCUS war ein Kopfschmerztag definiert als ein Kalendertag, an dem 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 Kopfschmerztag dokumentiert. Für die Nutzenbewertung wird die Operationalisierung „Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat“ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum ergänzend herangezogen. Auswertungen zur Reduktion der Kopfschmerztag pro Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder um 100% im Vergleich zur Baselinephase liegen nicht vor. Des Weiteren liegen ausschließlich Analysen für Kopfschmerztag insgesamt vor, nicht aber differenziert nach Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Kopfschmerz und Nichtmigränekopfschmerz.

Für den Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat“ zeigt sich im Vergleich zu Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum von 12 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie FOCUS patientenberichtet mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L erfasst, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet hat. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die VAS des EQ-5D-5L wird in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Für die mittlere Veränderung der VAS zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline zeigt sich in der Studie FOCUS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die klinische 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 $0,2$. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität (WPAI-Headache)

Bei dem Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-Headache) handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung primär gesundheitsökonomischer Aspekte in Bezug auf die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten innerhalb der letzten 7 Tage. Der Fragebogen umfasst 6 Fragen, die die Arbeitsproduktivität insgesamt und die Einschränkung täglicher Aktivitäten abdecken, und kann an eine spezifische Erkrankung angepasst werden. Auf Basis der Fragen werden 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), Beeinträchtigung der Arbeit durch Kopfschmerz (Absentismus + Präsentismus) und Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz. In die Auswertungen zu Absentismus, Präsentismus sowie Beeinträchtigung der Arbeit durch Kopfschmerz gehen nur Werte von Patienten ein, die sich zu Studienbeginn in einem Arbeitsverhältnis befanden.

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen für den Absentismus und Präsentismus des WPAI Headache nicht berücksichtigt. Der G-BA hat eine Neubewertung des Stellenwertes des Endpunktes für die frühe Nutzenbewertung vorgenommen, da es sich bei dem WPAI überwiegend um ein Messinstrument zur Erfassung gesundheitsökonomischer

Aspekte handelt. Die Eignung des Absentismus und Präsentismus für die Nutzenbewertung kann auch vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Dossierbewertung des IQWiG nicht mehr als gegeben angesehen werden. Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch Kopfschmerz (Frage 6) adressiert einen patientenrelevanten Aspekt. Auf die Darstellung wird in dieser Nutzenbewertung jedoch verzichtet, da dieser Aspekt hinreichend mit dem HIT-6 berücksichtigt wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)

Die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz wurde in der Studie FOCUS mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen (mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten) gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer Verschlechterung der allgemeinen Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz.

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Es zeigt sich zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse wird jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Dies wird als klinisch relevanter Effekt interpretiert.

Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie FOCUS mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL) erhoben, welcher den Einfluss der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen misst und sich aus drei Domänen zusammensetzt: Domänen Einschränkung der Rollenfunktion (RFR; 7 Items), Verhinderung der Rollenfunktion (RP; 4 Items) und Emotionale Verfassung (EF; 3 Items). Die RFR-Domäne fragt das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung von Alltagsaktivitäten, der Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit und der Energie ab. Die RP-Domäne gibt Auskunft über das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung hinsichtlich der Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Alltagsaktivitäten sowie Arbeitsverrichtung. In der EF-Domäne wird der Einfluss der Migräne auf das psychische Befinden des Patienten erfasst. Die Ausprägungen werden anhand einer Likert-Skala erhoben. Ein höherer Wert entspricht einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Rahmen der Nutzenbewertung Responderanalysen vor. Da die Responseschwellenwerte nicht präspezifiziert waren, werden zur Bewertung des Zusatznutzens für alle drei Domänen jeweils die präspezifizierten Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Für den Endpunkt werden die Mittelwertdifferenzen jeweils in Verbindung mit der SMD in Form von Hedges' g herangezogen. Für alle drei Domänen des MSQoL (Einschränkung der

Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung) zeigt sich jeweils zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zudem liegt das 95 %-KI der SMD für die beiden Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Demzufolge lässt sich für die MSQoL-Domäne Verhinderung der Rollenfunktion nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte zu Woche 12 jeweils klinisch relevant sind, während für die beiden anderen MSQoL-Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung zu Woche 12 jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Effekt vorhanden ist.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 12 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC.

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 pharmazeutische Unternehmer 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 Patienten aufgetreten.

Gesamtbewertung

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen 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, liegen für Fremanezumab die Ergebnisse der Studie FOCUS zu Woche 12 vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ jeweils statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Vorteile zugunsten einer Therapie mit Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat“ wider.

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL jeweils statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zudem lässt sich im Endpunkt „allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz“ zu Woche 12 ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC keine Vor- oder Nachteile zu Woche 12 ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie zu Woche 12 ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüberstehen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen 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, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie FOCUS. Aus dieser Studie war der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, der aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation c erfüllte.

Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie FOCUS auf Studienebene als niedrig eingestuft. Während das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtmortalität, allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6), Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) sowie schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft wird, wird dieses für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage/Monat sowie ergänzend dargestellt Kopfschmerztage/Monat) als hoch angesehen. Der Endpunkt Symptomatik wurde aus den täglichen Eintragungen im elektronischen Tagebuch ermittelt. Aufgrund fehlender Informationen bleibt unklar, wie vollständig diese Eintragungen in das elektronische Tagebuch waren. 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. Auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Informationen des pharmazeutischen Unternehmers lieferten keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Umfangs der fehlenden Eintragungen im elektronischen Tagebuch.

Zudem verbleiben Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Auf Basis des Stellungnahmeverfahrens sowie unter Berücksichtigung der Aussagen der medizinischen Fachgesellschaften kann nicht davon ausgegangen werden, dass in der deutschen Versorgungspraxis Patienten bereits nach 2 Vortherapien als therapieresistent oder insgesamt nicht mehr behandelbar gelten. Vielmehr

erhalten diese Patienten häufig noch weitere Arzneimitteltherapien zur Prophylaxe der Migräne. Es bleibt demnach unklar, inwiefern die ausgewerteten Patienten tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die keine weiteren medikamentösen Therapien mehr in Frage kommen und daher Best Supportive Care als zweckmäßig angesehen werden kann. Es ist daher davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der Patienten noch für eine weitere Therapie mit mindestens einem der genannten Wirkstoffe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) in Frage gekommen wäre. Es ist jedoch unklar, wie groß dieser Anteil ist. Somit bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag.

In der Gesamtschau erfolgt vor diesem Hintergrund eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

2.1.2 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Ajovy® mit dem Wirkstoff Fremanezumab.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- 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
- 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
- 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.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vor. Die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung eingereichten, zulassungsbegründenden Studien HALO CM und HALO EM sind nicht geeignet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Die in beiden Studien im Vergleichsarm durchgeführte Fortführung einer bestehenden, unzureichenden Therapie bzw. die alleinige Gabe von Placebo entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Gesamtschau ist für 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, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³ bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, der Zusatznutzen für Fremanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils Ergebnisse einer Teilpopulation der direkt-vergleichenden RCT FOCUS (episodische und chronische Migräne) über einen doppelblinden Zeitraum von 12 Wochen vor.

Zu Woche 12 lässt sich in der Kategorie Morbidität für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ “ jeweils ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC ableiten. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in dem ergänzend dargestellten Endpunkt „mittlere Veränderung der Kopfschmerztage pro Monat“⁵ wider. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich zu Woche 12 für zwei der drei Domänen des MSQoL sowie für die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für Fremanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, während sich in der Kategorie der Nebenwirkungen wie auch in der Gesamtmortalität zu Woche 12 zwischen Fremanezumab + BSC und Placebo + BSC keine Unterschiede ergeben.

In der Gesamtschau wird zur Migräneprophylaxe für 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, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Basierend auf den Einschätzungen des IQWiG-Addendums vom 3. September 2019⁵ werden für alle Patientengruppen, die in den in den

⁵ 2. Addendum des IQWiG (G19-14) zum Beschluss von Galcanezumab vom 19. September 2019

vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation⁶ hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde gelegt. Die Patientenzahlen sind je Patientenpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Auch die Zuordnung der Anteile der Patienten an den Teilpopulationen a) bis c) auf Basis von Routinedaten führt zu Unsicherheiten. Des Weiteren verbleiben aufgrund der gewählten Methodik zur Abschätzung der Zuwachsrates für alle Patientengruppen Unsicherheiten bei den Obergrenzen der abgebildeten Spannen.

2.3 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® (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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Hiervon abweichend werden für Flunarizin die Kosten für 6 Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin unabhängig vom Ansprechen auf maximal 6 Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen. Die Anfangsdosis Flunarizin beträgt laut Fachinformation für Patienten über 65 Jahren 5 mg einmal täglich und für Patienten unter 65 Jahren 10 mg einmal täglich. Die Anfangsdosis sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als zwei Monate) gegeben werden. Für die Erhaltungsdosis sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet; die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 5 mg einmal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis 5 Tage Flunarizin gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen berechnet. Die Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden. Für die Berechnung werden nur 6 Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen

⁶ Beschluss zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019

können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fremanezumab	kontinuierlich, 1 x monatlich oder alle 3 Monate	4 - 12	1	4 - 12
Best Supportive Care (Patientenpopulation c)	keine Angaben möglich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Amitriptylin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Flunarizin	bis zu 6 Monate	121 - 146	1	121 - 146
Metoprolol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Propranolol	kontinuierlich, 2 - 3 täglich	365	1	365
Topiramate	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	kontinuierlich, alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ⁷
Valproinsäure ²	kontinuierlich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Best Supportive Care	keine Angaben möglich			

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

⁷ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fremanezumab	225 mg	225 mg	1 x 225 mg	12	12 x 225 mg
	oder				
	675 mg	675 mg	3 x 225 mg	4	12 x 225 mg
Best Supportive Care (Patientenpopulation c)	keine Angaben möglich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin	25 mg - 75 mg	25 mg - 75 mg	1 x 25 mg - 1 x 75 mg	365	365 x 25 mg - 365 x 75 mg
Flunarizin	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 x 5 mg - 1 x 10 mg	121 - 146	121 x 5 mg - 146 x 10 mg
Metoprolol	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	365	365 x 100 mg - 365 x 200 mg
Propranolol	40 mg	80 mg - 120 mg	2 x 40 mg - 3 x 40 mg	365	730 x 40 mg - 1095 x 40 mg
Topiramate	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Patientenpopulation b)					
Clostridium botulinum Toxin Typ A ³	155 - 195 Einheiten	155 - 195 Einheiten	2 x 100 Einheiten	4,3 ⁴	8,6 x 100 Einheiten
Valproinsäure ²	500 mg ⁸ - 1500 mg	500 mg - 1500 mg	1 x 500 mg - 3 x 500 mg	365	365 x 500 mg - 1095 x 500 mg
Patientenpopulation c)					
Best Supportive Care	keine Angaben möglich				

⁸ Dosierung entsprechend: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) – V. Valproinsäure

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fremanezumab	3 ILO	2.027,36 €	1,77 €	112,51 €	1.913,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin 25 mg ⁹	100 FTA	18,27 €	1,77 €	0,58 €	15,92 €
Amitriptylin 75 mg	100 TAB	31,62 €	1,77 €	1,63 €	28,22 €
Flunarizin 5 mg ⁹	100 HKP	32,49 €	1,77 €	1,70 €	29,02 €
Flunarizin 5 mg ⁹	50 HKP	22,36 €	1,77 €	0,90 €	19,69 €
Flunarizin 10 mg ⁹	100 HKP	52,32 €	1,77 €	3,27 €	47,28 €
Flunarizin 10 mg ⁹	50 HKP	33,07 €	1,77 €	1,75 €	29,55 €
Metoprolol 100 mg ⁹	100 TAB	13,77 €	1,77 €	0,22 €	11,78 €
Metoprolol 200 mg ⁹	100 TAB	19,17 €	1,77 €	0,65 €	16,75 €
Propranolol ⁹	100 TAB	19,16 €	1,77 €	0,65 €	16,74 €
Topiram ⁹	200 FTA	83,34 €	1,77 €	5,72 €	75,85 €
Patientenpopulation b)					
Clostridium botulinum Toxin Typ A	3 x 100 Einheiten	1.220,07 €	1,77 €	66,94 €	1.151,36 €
Valproinsäure 500 mg ⁸	200 FTA	44,80 €	1,77 €	2,67 €	40,36 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden

⁹ Festbetrag

Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Mai 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 14. Mai 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fremanezumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Fremanezumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. September 2019 statt.

Mit Schreiben vom 24. September 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 18. Oktober 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Oktober 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. November 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. September 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Oktober 2019 15. Oktober 2019 22. Oktober 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. November 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken