

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Fremanezumab (AJOVY®)*

Teva GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.05.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	42

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	36
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	36
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	38
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risiko Reduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best-Supportive-Care
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CM	Chronische Migräne
EM	Episodische Migräne
Fc-Region	Fragment crystallizable region
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIT-6	6-Item Headache Impact Test
IgG2	Immunglobulin G 2
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
MAHMD	Monthly acute headache medication days
MHD	Monthly headache days of at least moderate severity
mITT	Modified intention-to-treat
MMD	monatliche Migränetage
MMRM	Mixed-Effects Repeated Measures Modell
MSQoL	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire
mtl.	monatliche Dosierung Fremanezumab
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
P	Placebo
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
vj.	vierteljährliche Dosierung Fremanezumab
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVTa	zweckmäßige Vergleichstherapie a (entspricht Einnahme von Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin)

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	TEVA GmbH
<b>Anschrift:</b>	Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Matthias Diessel
<b>Position:</b>	Head of Market Access & GA & PSP
<b>Adresse:</b>	Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 731 402 6026 +49 175 615 0947
<b>Fax:</b>	-
<b>E-Mail:</b>	Matthias.Diessel@teva.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	TEVA GmbH
<b>Anschrift:</b>	Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Fremanezumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>AJOVY®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>Noch nicht zugewiesen</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Fremanezumab (AJOVY®) ist zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat und wird monatlich (225 mg) oder alle 3 Monate (675 mg) subkutan verabreicht. Fremanezumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Immunglobulin G 2(IGg2)-Antikörper, der speziell zur Prophylaxe der Migräne entwickelt wurde. Durch Fremanezumab wird die Bindung von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) an den Rezeptor verhindert. Somit werden spezifische und mechanistisch relevante Prozesse in der Pathophysiologie der Migräne gehemmt. Untersuchungen zu CGRP zeigen eine wesentliche Rolle des Peptids bei der Entstehung von Migräne. CGRP ist beteiligt bei der Dilatation von Blutgefäßen im Gehirn und der Dura mater, der Übertragung von nozizeptiven Signalen von intrakranialen Blutgefäßen und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren in den Mastzellen. Die spezifische Hemmung des CGRP-Signalweges durch Fremanezumab führt zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität mit einer signifikanten Reduktion der Migräne-/Kopfschmerzstage und der Migräneintensität. Die Sicherheit und Verträglichkeit liegen dabei überwiegend auf Placebo-Niveau. EM-Patienten in der HALO-Studie wiesen sogar signifikant weniger SUEs auf.

Durch eine spezifische Mutation innerhalb der Fc-Region von Fremanezumab konnte die Halbwertszeit (31 – 39 Tage) verlängert und die Effektor-Aktivität reduziert werden. Durch diese Modifikation ist es möglich, Fremanezumab neben der monatlichen Gabe, auch vierteljährlich subkutan zu applizieren. Fremanezumab hat eine hohe Affinität und Spezifität

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für CGRP und verhindert dessen Bindung an den Rezeptor. Die besonders hohe Konzentration von CGRP bei Migränepatienten führt zu einer gesteigerten Rezeptoraktivierung. Durch das Binden von Fremanezumab an CGRP wird die Anzahl an verfügbaren CGRP-Liganden reduziert und dadurch die CGRP-Signalkaskade aufgehalten. Der genaue Wirkmechanismus von Fremanezumab ist noch nicht abschließend geklärt, es wird aber angenommen, dass durch die Therapie die CGRP-Aktivität wieder auf ein Normalniveau gesenkt wird, was zur Folge hat, dass die durch eine zu hohe CGRP-Konzentration vermittelten überschießenden Effekte verringert werden. Diese spezifische Hemmung ist entscheidend für den Migränemechanismus und basiert auf einer Stabilisierung des Signalweges über einen längeren Zeitraum. Hierdurch kann das Auftreten von Migräneattacken signifikant reduziert werden. Bis jetzt sind von Fremanezumab keine Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt. Dies ist vor allem bei Patienten mit chronischer Migräne relevant, da diese sehr viele behandlungsbedürftige Komorbiditäten (u. a. Depressionen, Angststörungen und Schlafstörungen) aufweisen.

Die aktuell in der Migräneprophylaxe eingesetzten Wirkstoffe sind ursprünglich überwiegend nicht für die Migräneprophylaxe entwickelt und zugelassen worden. Sie gehen teilweise mit schweren Nebenwirkungen einher (u. a. kognitive Störungen, Gewichtszunahme oder Depressionen) und greifen, mit Ausnahme der spezifischen monoklonalen Antikörper wie Fremanezumab, nicht direkt in die Pathophysiologie der Migräne ein.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
AJOVY <sup>®</sup> ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	28.03.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	<p><b>Patientenpopulation a):</b> Bei unbehandelten Patienten und bei 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin</li> </ul> <p><b>Patientenpopulation b):</b> Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valproinsäure<sup>1</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Patientenpopulation c):</b> Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Best-Supportive-Care (BSC)<sup>3</sup></li> </ul>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

<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 chronische Migräne.

<sup>3</sup> Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Entsprechend der vom G-BA im zweiten Beratungsgespräch genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung verschiedene Teilpopulationen (Modified intention-to-treat, mITT) aus den Studien HALO (chronische Migräne, CM), HALO (episodische Migräne, EM) und FOCUS (chronische und episodische Migräne) für die Beantwortung der Frage der Zusatznutzenbewertung gebildet:

- a) Um die Zielpopulation a „Unbehandelte Patienten oder Patienten mit Therapieversagen gegenüber einer Therapie“ abzubilden, wurde die **mITTa** gebildet. Hierzu wurden die Patienten des jeweiligen Placeboarms der HALO (CM)- und HALO (EM)-Studie wie folgt selektiert:

1. Einschluss der Patienten im jeweiligen Placeboarm, die **während der Studie** folgende **Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe** einnahmen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin (im Folgenden Placebo + zVTa genannt)

Die Patienten aus den Placeboarmen wurden mit den Patienten aus denselben Studien, die eine Fremanezumab-Behandlung erhielten, verglichen. Diese nahmen keine Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe ein. Demnach wurden die Patienten der Fremanezumabarme wie folgt selektiert:

2. Einschluss der Patienten im jeweiligen Fremanezumabarm **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie**

Die mITTa wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung a vorgelegt und zum Ableiten des Zusatznutzen von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa herangezogen.

Die mIT Tb wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung b gebildet.

- b) Um die Zielpopulation b „Patienten mit Therapieversagen auf oben genannte Therapien (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin)“ abzubilden, wurde die **mIT Tb** gebildet. Hierzu wurden die Patienten wie folgt selektiert:

1. Einschluss der Patienten im Placeboarm, die **vor dem Screening** auf folgende **Vortherapien** (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertrugen (Therapieversagen Ebene a): Metoprolol oder Propranolol und Flunarizin und Topiramamat und Amitriptylin. Zudem erhielten die Patienten als **Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie** Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A.

2. Einschluss der Patienten **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie** in den Fremanezumabarmen

Die begleitende Einnahme von Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A erfolgte durch keinen Patienten in keiner der Studien. Es können demnach keine Daten für Fragestellung b vorgelegt werden.

Die mITTc der Studie FOCUS wird zur Beantwortung der Fragestellung c vorgelegt und zum Ableiten des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC herangezogen.

c) Um Patienten zu untersuchen, für die nur noch die Therapie „BSC“ in Frage kommt, wurde die **mITTc** gebildet. Die Patienten wurden wie folgt in der FOCUS-Studie selektiert:

1. Einschluss der Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war (im Folgenden wird der Placeboarm als „Placebo + BSC“ bezeichnet)

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Fremanezumab beruht auf den drei Phase-3-Studien HALO (CM), HALO (EM) und FOCUS. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Fremanezumab bei Patienten mit 4 Migränetagen pro Monat wurden aus den Studien zwei Teilpopulationen (mITTa und mITTc) herangezogen; diese stellen die zulassungsrelevante Zielpopulation dar und erfüllen die vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegte zVT für die Patientenpopulationen a bzw. c. Für Patientenpopulation b liegt keine Evidenz vor.

### Patientenpopulation a

Der Zusatznutzen von Fremanezumab für die Patientenpopulation a, d. h. für unbehandelte Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet waren, zeigt sich im Vergleich Fremanezumab zu Placebo + zVTa [gemäß G-BA: Betablocker (Metoprolol/Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin] bei acht patientenrelevanten Endpunkten ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Fremanezumab (Tabelle 1-8):

Aus den Dimensionen Morbidität und Sicherheit:

1. Verringerung der monatlichen Migränetage (MMD = monthly migraine days) bei EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
2. Klinisch relevante Reduktion um  $\geq 50\%$  der MMD bei CM und EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
3. Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat bei EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
4. Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere bei CM und EM unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5. Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen pro Monat (MHD = monthly headache days of at least moderate severity) bei EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
6. Klinisch relevante Reduktion um  $\geq 50\%$  der MHD bei CM und EM unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
7. Verringerung der Tage mit Einnahme von akuter Kopfschmerzmedikation pro Monat (MAHMD = monthly acute headache medication days) bei CM unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab
8. Weniger Patienten sind bei EM unter Fremanezumab-Gabe von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) betroffen

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der klinisch relevanten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der mITTa-Population der Studien HALO (CM + EM)-Studien

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen <i>vj. vs. P + zVTa</i> <i>mtl. vs. P + zVTa</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>HALO (CM) mITTa</b>		
<b>Morbidität</b>		
Anteil der Patienten mit <b>Reduktion der MMD um <math>\geq 50\%</math></b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> 12 (24) vs. 129 (40) vs. 142 (44) [Responder (%)] RR = 1,64 [0,983; 2,723] p = 0,0583 <b>RR = 1,78 [1,075; 2,962] p = 0,0252</b> RR = 1,09 [0,909; 1,308] p = 0,3499 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere</b> <b>Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 7 (14) vs. 110 (34) vs. 121 (37) [Responder (%)] <b>RR = 2,39 [1,185; 4,827] p = 0,0150</b> <b>RR = 2,61 [1,294; 5,249] p = 0,0073</b> RR = 1,09 [0,886; 1,341] p = 0,4157 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an <b>Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere</b>	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -14,70 (31,88) vs. -35,41 (50,66) vs. -41,41 (53,18) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,43 [-0,727; -0,123]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,52 [-0,826; -0,221]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,12 [-0,270; 0,039]$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere</b> <b>Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14 (29) vs. 142 (44) vs. 158 (49) [Responder (%)] RR = 1,54 [0,975; 2,444] p = 0,0641 <b>RR = 1,70 [1,078; 2,686] p = 0,0225</b> RR = 1,10 [0,934; 1,302] p = 0,2502 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 10 (20) vs. 130 (40) vs. 148 (46) [Responder (%)] <b>RR = 1,98 [1,120; 3,493] p = 0,0187</b> <b>RR = 2,23 [1,267; 3,928] p = 0,0054</b> RR = 1,13 [0,944; 1,348] p = 0,1854 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
Veränderung der MAHMD	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,98 (5,76) vs. -4,40 (4,95) vs. -4,82 (4,90) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,48 [-0,780; -0,175]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,56 [-0,868; -0,262]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,09 [-0,239; 0,069]$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>
<b>HALO (EM) mITTa</b>		
<b>Morbidität</b>		
Veränderung der MMD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,87 (4,04) vs. -4,16 (4,11) vs. -4,32 (3,84) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,56 [-0,877; -0,237]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,63 [-0,953; -0,309]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,04 [-0,215; 0,135]$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,54 (3,18) vs. -3,90 (3,59) vs. -4,06 (3,35) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,67 [-0,988; -0,345]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,76 [-1,080; -0,432]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,05 [-0,221; 0,129]$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen <i>vj. vs. P + zVTa</i> <i>mtl. vs. P + zVTa</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anteil der Patienten mit <b>Reduktion der MMD um <math>\geq 50</math> %</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> 11 (24) vs. 132 (52) vs. 143 (57) [Responder (%)] <b>RR = 2,11 [1,245; 3,574] p = 0,0055</b> <b>RR = 2,37 [1,402; 4,002] p = 0,0013</b> RR = 1,12 [0,957; 1,317] p = 0,1544 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 7 (16) vs. 122 (48) vs. 130 (52) [Responder (%)] <b>RR = 3,06 [1,532; 6,125] p = 0,0015</b> <b>RR = 3,38 [1,695; 6,752] p = 0,0005</b> RR = 1,10 [0,927; 1,315] p = 0,2649 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an <b>Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,32 (3,00) vs. -3,57 (4,13) vs. -3,77 (3,69) [MW (SD)] <b>Hedges' g<sup>1</sup> = -0,56 [-0,883; -0,243]</b> <b>Hedges' g<sup>1</sup> = -0,68 [-1,002; -0,357]</b> Hedges' g <sup>1</sup> = -0,05 [-0,226; 0,124] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,21 (2,69) vs. -3,46 (3,67) vs. -3,57 (3,22) [MW (SD)] <b>Hedges' g<sup>1</sup> = -0,63 [-0,954; -0,313]</b> <b>Hedges' g<sup>1</sup> = -0,75 [-1,072; -0,425]</b> Hedges' g <sup>1</sup> = -0,03 [-0,207; 0,143] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an <b>Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> -10,79 (27,73) vs. -22,54 (42,96) vs. -28,94 (30,22) [MW (SD)] Hedges' g <sup>1</sup> = -0,29 [-0,603; 0,032] <b>Hedges' g<sup>1</sup> = -0,61 [-0,928; -0,285]</b> Hedges' g <sup>1</sup> = -0,17 [-0,347; 0,004] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -8,06 (24,30) vs. -20,95 (41,65) vs. -26,90 (27,64) [MW (SD)] Hedges' g <sup>1</sup> = -0,32 [-0,643; -0,007] <b>Hedges' g<sup>1</sup> = -0,69 [-1,015; -0,369]</b>	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen <i>vj. vs. P + zVTa</i> <i>mtl. vs. P + zVTa</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Hedges' $g^1 = -0,17 [-0,343; 0,008]$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Veränderung der MHD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,50 (2,96) vs. -3,36 (3,62) vs. -3,28 (3,36) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,53 [-0,845; -0,206]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,54 [-0,858; -0,217]</math></b> Hedges' $g^1 = 0,02 [-0,152; 0,198]$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,26 (2,47) vs. -3,30 (3,16) vs. -3,13 (2,91) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,66 [-0,984; -0,342]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,65 [-0,977; -0,333]</math></b> Hedges' $g^1 = 0,06 [-0,119; 0,231]$ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der MHD	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14 (31) vs. 147 (57) vs. 141 (57) [Responder (%)] <b>RR = 1,85 [1,180; 2,887] p = 0,0073</b> <b>RR = 1,83 [1,172; 2,872] p = 0,0079</b> RR = 0,99 [0,855; 1,156] p = 0,9391 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 8 (18) vs. 133 (52) vs. 132 (53) [Responder (%)] <b>RR = 2,92 [1,542; 5,538] p = 0,0010</b> <b>RR = 3,01 [1,587; 5,695] p = 0,0007</b> RR = 1,03 [0,872; 1,214] p = 0,7382 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
<b>Sicherheit (Safety-Population)</b>		
SUEs	3 (7) vs. 3 (1) vs. 2 (1) [n (%)] <b>RR = 0,18 [0,037; 0,844] p = 0,0298</b> <b>RR = 0,12 [0,021; 0,704] p = 0,0187</b> RR = 0,69 [0,116; 4,083] p = 0,6808 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Endpunktkategorie:</b> schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen und Nebenwirkungen <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
<sup>1</sup> 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. <sup>2</sup> Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. ANCOVA = Kovarianzanalyse, ARR = Absolute Risiko Reduktion, CM = chronische Migräne, EM = episodische Migräne, KI = Konfidenzintervall, LOCF = Last observation carried forward, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Endpunkt	vj. vs. $P + zVTa$ mtl. vs. $P + zVTa$ vj. vs. mtl. Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	
<p>headache days of at least moderate severity, mITTa = modified intention-to-treat Population a, MMD = monatliche Migränetage, MMRM = Mixed-Effects Repeated Measures Modell, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, OR = Odds Ratio, P = Placebo, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, zVTa = zweckmäßige Vergleichstherapie a</p> <p>Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder gewertet.</p>		

### Subgruppen mITTa

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die a priori und post hoc definierten Effektmodifikatoren waren über die Endpunkte und Messzeitpunkte nicht konsistent. Es kann demnach keine Schlussfolgerung für Behandlungsunterschiede getroffen werden.

### Patientenpopulation c

Der Zusatznutzen von Fremanezumab für die Patientenpopulation c, d. h. für Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien [Wirkstoffklassen: Betablocker (Metoprolol/Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Valproinsäure] ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, zeigt sich im Vergleich Fremanezumab zu Placebo + BSC bei 17 patientenrelevanten Endpunkten ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Fremanezumab:

Aus den Dimensionen Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität:

1. Verringerung der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
2. Klinisch relevante Reduktion um  $\geq 50$  % der MMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
3. Verringerung der Tage mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere pro Monat unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
4. Verringerung der Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere unter einer monatlichen Dosierung von Fremanezumab
5. Verringerung der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
6. Klinisch relevante Reduktion um  $\geq 50$  % der MHD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
7. Verringerung der Tage mit Übelkeit oder Erbrechen unter Fremanezumab in beiden Dosierungen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

8. Verringerung der Tage mit Photo- oder Phonophobie unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
9. Verringerung der MAHMD unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
10. Verringerung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
11. Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung gemessen anhand der Veränderung des HIT-6 (6-Item Headache Impact Test) unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
12. Klinisch signifikante Verringerung der kopfschmerzbedingten Beeinträchtigung gemessen anhand der HIT-6-Respondern unter Fremanezumab in beiden Dosierungen
13. Verringerung der Beeinträchtigung am Arbeitsplatz und von Freizeitaktivitäten gemessen anhand des Work Productivity Impairment (WPAI) (Gesamteinschränkung) und WPAI (Aktivitätsbeeinträchtigung) unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
14. Verringerung der Einschränkung der Rollenfunktion gemessen anhand des MSQoL (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire) unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
15. Klinisch signifikante Verringerung der Einschränkung der Rollenfunktion gemessen anhand der MSQoL-Responder unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
16. Verringerung der Verhinderung der Rollenfunktion gemessen anhand des MSQoL unter monatlicher Dosierung von Fremanezumab
17. Klinisch signifikante Verringerung der Verhinderung der Rollenfunktion gemessen anhand der MSQoL-Responder unter Fremanezumab in beiden Dosierungen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der klinisch relevanten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der mITTc-Population der Studie FOCUS

<b>Dimension</b>	<b>Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens</b>
<b>Endpunkt</b>	<i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	
<b>FOCUS mITTc</b>		
<b>Morbidität</b>		
Veränderung der durchschnittlichen <b>MMD</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,07 (4,88) vs. -2,70 (5,41) vs. -4,61 (5,39) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,32 [-0,628; -0,019]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,68 [-0,989; -0,378]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,36 [-0,658; -0,063]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,93 (3,87) vs. -3,68 (4,26) vs. -4,49 (4,32) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,67 [-0,983; -0,361]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,86 [-1,172; -0,551]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,19 [-0,483; 0,108]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
Anteil der Patienten mit <b>Reduktion der MMD um <math>\geq 50</math> % (klinisch relevant)</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> 14 (17) vs. 30 (35) vs. 36 (39) [Responder (%)] <b>RR = 2,09 [1,198; 3,655] p = 0,0095</b> <b>RR = 2,32 [1,350; 3,986] p = 0,0023</b> RR = 1,11 [0,755; 1,629] p = 0,5989 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 8 (10) vs. 33 (38) vs. 30 (33) [Responder (%)] <b>RR = 4,03 [1,979; 8,199] p = 0,0001</b> <b>RR = 3,38 [1,645; 6,959] p = 0,0009</b> RR = 0,84 [0,565; 1,249] p = 0,3890 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an <b>Tagen mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,48 (4,92) vs. -2,55 (4,68) vs. -4,68 (5,30) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,22 [-0,525; 0,081]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,62 [-0,926; -0,318]</math></b>	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen <i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Hedges' $g^1 = -0,42 [-0,721; -0,125]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -1,17 (3,89) vs. -3,56 (3,76) vs. -4,49 (4,41) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,62 [-0,932; -0,312]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,79 [-1,101; -0,484]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,23 [-0,521; 0,071]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an <b>Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> -5,35 (60,33) vs. -22,60 (41,36) vs. -34,93 (54,93) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,33 [-0,637; -0,028]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,51 [-0,813; -0,210]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,25 [-0,547; 0,045]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -5,24 (49,79) vs. -27,21 (37,41) vs. -34,39 (48,28) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,50 [-0,805; -0,190]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,59 [-0,896; -0,289]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,16 [-0,460; 0,131]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>
Veränderung der <b>MHD</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,24 (4,42) vs. -2,46 (4,69) vs. -4,14 (5,23) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,27 [-0,570; 0,037]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,59 [-0,897; -0,290]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,34 [-0,633; -0,039]$	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,90 (3,61) vs. -3,44 (3,97) vs. -4,22 (4,20) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,67 [-0,977; -0,355]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,84 [-1,151; -0,531]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,19 [-0,485; 0,106]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen <i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
Anteil der Patienten mit <b>≥ 50 % Reduktion der MHD</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> 17 (20) vs. 30 (35) vs. 43 (47) [Responder (%)] <b>RR = 1,72 [1,032; 2,876] p = 0,0374</b> <b>RR = 2,28 [1,417; 3,676] p = 0,0007</b> RR = 1,32 [0,923; 1,900] p = 0,1275 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 10 (12) vs. 35 (41) vs. 35 (38) [Responder (%)] <b>RR = 3,42 [1,812; 6,445] p = 0,0001</b> <b>RR = 3,16 [1,670; 5,971] p = 0,0004</b> RR = 0,92 [0,642; 1,330] p = 0,6701 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie:</b> <b>schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: beträchtlich</b>
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an <b>Tagen mit Übelkeit oder Erbrechen</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,65 (4,18) vs. -2,15 (5,36) vs. -3,00 (4,68) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,31 [-0,615; -0,006]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,53 [-0,828; -0,224]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,17 [-0,464; 0,127]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,43 (3,35) vs. -2,71 (4,39) vs. -2,97 (4,17) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,58 [-0,889; -0,271]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,66 [-0,970; -0,360]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,06 [-0,355; 0,234]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>
Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an <b>Tagen mit Photophobie oder Phonophobie</b>	<i>Veränderung in Monat 3</i> 0,37 (4,69) vs. -2,44 (5,01) vs. -4,34 (5,28) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,58 [-0,885; -0,267]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,94 [-1,249; -0,623]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,37 [-0,665; -0,070]$	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> 0,19 (3,96) vs. -3,09 (4,03) vs. -4,11 (4,42) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,82 [-1,132; -0,502]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -1,02 [-1,333; -0,702]</math></b>	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen <i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
	Hedges' $g^1 = -0,24 [-0,536; 0,056]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Veränderung der MAHMD	<i>Veränderung in Monat 3</i> -1,07 (4,58) vs. -2,78 (5,42) vs. -4,03 (5,34) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,34 [-0,644; -0,034]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,59 [-0,893; -0,287]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,23 [-0,527; 0,064]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,74 (3,48) vs. -3,57 (3,94) vs. -3,98 (4,52) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,76 [-1,071; -0,444]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,79 [-1,103; -0,486]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,10 [-0,391; 0,199]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>
Veränderung der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation	<i>Veränderung in Monat 3</i> -0,51 (3,88) vs. -1,70 (4,41) vs. -3,51 (4,61) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,28 [-0,589; 0,019]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,70 [-1,004; -0,392]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,40 [-0,697; -0,101]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>
	<i>Veränderung über 12 Wochen</i> -0,37 (2,80) vs. -2,65 (3,78) vs. -3,47 (3,79) [MW (SD)] <b>Hedges' <math>g^1 = -0,68 [-0,992; -0,370]</math></b> <b>Hedges' <math>g^1 = -0,92 [-1,232; -0,607]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,22 [-0,511; 0,080]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>
Kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung: Veränderung des HIT-6	<i>Veränderung in Monat 3</i> -3,16 (6,03) vs. -5,49 (6,70) vs. -6,86 (7,14) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,36 [-0,668; -0,059]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,56 [-0,858; -0,253]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,20 [-0,492; 0,098]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen <i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>HIT-6 Responder</b> (≥ 5 Punkte Verbesserung)	23 (28) vs. 40 (47) vs. 50 (54) [Responder (%)] <b>RR = 1,68 [1,109; 2,541] p = 0,0144</b> <b>RR = 1,96 [1,322; 2,910] p = 0,0008</b> RR = 1,17 [0,871; 1,568] p = 0,2993 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>
<b>WPAI</b> (Gesamteinschränkung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -2,36 (23,44) vs. -9,75 (23,57) vs. -17,49 (29,48) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,31 [-0,679; 0,054]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,56 [-0,920; -0,201]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,29 [-0,641; 0,068]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>
<b>WPAI</b> (Aktivitätsbeeinträchtigung)	<i>Veränderung in Monat 3</i> -4,34 (29,06) vs. -9,77 (27,35) vs. -18,80 (25,41) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = -0,19 [-0,494; 0,111]$ <b>Hedges' <math>g^1 = -0,53 [-0,831; -0,227]</math></b> Hedges' $g^1 = -0,34 [-0,637; -0,045]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>MSQoL</b> (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 8,50 (16,78) vs. 16,94 (18,96) vs. 19,94 (20,18) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = 0,47 [0,163; 0,775]$ <b>Hedges' <math>g^1 = 0,61 [0,307; 0,915]</math></b> Hedges' $g^1 = 0,15 [-0,142; 0,447]$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>
<b>MSQoL Responder Verbesserung um ≥ 5,0 Punkte</b> (Domäne: Einschränkung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3:</i> ≥ 5,0 Punkte 44 (53) vs. 57 (66) vs. 66 (72) [Responder (%)] RR = 1,25 [0,971; 1,609] p = 0,0829 <b>RR = 1,35 [1,065; 1,720] p = 0,0134</b> RR = 1,08 [0,888; 1,319] p = 0,4331 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Veränderung in Monat 3 und über 12 Wochen <i>vj. vs. P + BSC</i> <i>mtl. vs. P + BSC</i> <i>vj. vs. mtl.</i> Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup>	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>MSQoL</b> (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3</i> 5,72 (18,22) vs. 12,97 (16,69) vs. 16,09 (20,08) [MW (SD)] Hedges' $g^1 = 0,41$ [0,109; 0,718] <b>Hedges' <math>g^1 = 0,54</math> [0,235; 0,839]</b> Hedges' $g^1 = 0,17$ [-0,127; 0,462] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering (für mtl.)</b>
<b>MSQoL Responder Verbesserung um <math>\geq 5,0</math> bis 7,9 Punkte</b> (Domäne: Verhinderung der Rollenfunktion)	<i>Veränderung in Monat 3:</i> $\geq 5,0$ Punkte 41 (49) vs. 61 (71) vs. 66 (72) [Responder (%)] <b>RR = 1,44 [1,111; 1,855] p = 0,0057</b> <b>RR = 1,45 [1,128; 1,870] p = 0,0038</b> RR = 1,01 [0,839; 1,219] p = 0,9051 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>
	<i>Veränderung in Monat 3:</i> $\geq 7,9$ Punkte 30 (36) vs. 53 (62) vs. 52 (57) [Responder (%)] <b>RR = 1,71 [1,225; 2,374] p = 0,0016</b> <b>RR = 1,56 [1,116; 2,191] p = 0,0094</b> RR = 0,92 [0,718; 1,172] p = 0,4887 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen</b> <b>Zusatznutzen: gering</b>
<p><sup>1</sup> Liegt das KI für das Hedges' <math>g</math> vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p><sup>2</sup> Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>ANCOVA = Kovarianzanalyse, ARR = Absolute Risiko Reduktion, BSC = Best-Supportive-Care, HIT-6 = 6-Item Headache Impact Test, KI = Konfidenzintervall, LOCF = Last observation carried forward, MAHMD = monthly acute headache medication days, MHD = monthly headache days of at least moderate severity, mITTe = modified intention-to-treat c, MMD = monatliche Migränetage, MMRM = Mixed-Effects Repeated Measures Modell, MSQoL = Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, mtl. = monatliche Dosierung Fremanezumab, MW = Mittelwert, P = Placebo, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation, vj. = vierteljährliche Dosierung Fremanezumab, WPAI = Work Productivity and Activity Impairment</p> <p>Statistische Verfahren umfassen für binäre Variablen das OR, das RR und die ARR. Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen basieren auf einem MMRM oder ANCOVA. Patienten mit fehlenden Baselinewerten wurden von den Analysen der kontinuierlichen Variablen ausgeschlossen. Patienten mit fehlenden post-Baselinewerten wurden anhand LOCF fortgeschrieben. Patienten mit fehlenden Baselinewerten bei dichotomen Variablen wurden als Nicht-Responder gewertet.</p>		

**Subgruppen mITTe**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die a priori und post hoc definierten Effektmodifikatoren waren über die Endpunkte und Messzeitpunkte nicht konsistent. Es kann demnach keine Schlussfolgerung für Behandlungsunterschiede getroffen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	<p>a) Bei unbehandelten Patienten und bei 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:</p> <p>- Ja.</p> <p>b) Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:</p> <p>- Nein.</p> <p>c) Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:</p> <p>- Ja.</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Alle drei Studien waren multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien mit einer doppelblinden Behandlungszeit von 12 Wochen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studien als „niedrig“ eingestuft. Sie sind damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens geeignet. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Die Ergebnisse der Studien HALO (CM) und HALO (EM) wurden für die Beantwortung der **Fragestellung a** herangezogen.

***Verringerung von Migränetagen pro Monat bei chronischer und episodischer Migräne***

Für die Veränderung der MMD und den Anteil der Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der MMD liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor, da für diese patientenrelevanten Endpunkte eine gegenüber Placebo + zVTa bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Morbidität gezeigt werden konnte.

***Verringerung der Tage und Stunden mit jeglichen Kopfschmerzen pro Monat bei chronischer und episodischer Migräne***

Bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Verringerung der Tage und Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zeigte sich gegenüber Placebo + zVTa eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Morbidität. Es liegt somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor (bei dem Endpunkt Stunden mit jeglichen Kopfschmerzen pro Monat zeigt sich dies nur für die monatliche Dosierung von Fremanezumab).

***Verringerung der MHD pro Monat und Anteil der Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der MHD bei chronischer und episodischer Migräne***

Bezüglich der Verringerung der MHD und dem Anteil der Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der MHD liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für diese patientenrelevanten Endpunkte konnte gegenüber Placebo + zVTa eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Morbidität gezeigt werden.

***Verringerung der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken bei chronischer Migräne***

Im Zusammenhang mit der Behandlung von Migräneattacken konnte eine Reduktion der Tage mit Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation gegenüber Placebo + zVTa gezeigt werden. Folglich liegt für Fremanezumab aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung der Morbidität unter einer monatlichen Dosierung ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

***Verringerung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei episodischer Migräne***

Patienten mit EM hatten gegenüber Placebo + zVTa unter Fremanezumab ein signifikant geringeres Risiko ein SUE zu erleiden. Für diesen Endpunkt liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

**Fazit Fragestellung a**

Fremanezumab erbringt demnach in der Patientenpopulation der unbehandelten Patienten oder Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, eine deutliche Verbesserung der Morbidität und Sicherheit gegenüber Patienten unter Placebo + zVTa. Es besteht ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in für die Migränebehandlung wichtigen Teilbereichen. Aufgrund der methodischen Unsicherheiten der Selektion der Vergleichstherapie wurde eine Herabstufung der Aussagesicherheit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt vorgenommen.

Die Ergebnisse der Studie FOCUS wurden für die Beantwortung der **Fragestellung c** herangezogen.

***Verringerung von Migränetagen pro Monat bei chronischer und episodischer Migräne***

Eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Morbidität gegenüber Placebo + BSC konnte für die Endpunkte Veränderung der MMD und dem Anteil der Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der MMD gezeigt werden. Es besteht ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

***Verringerung der Tage und Stunden mit jeglichen Kopfschmerzen pro Monat bei chronischer und episodischer Migräne***

Bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Verringerung der Tage und Stunden mit Kopfschmerzen jeglicher Schwere zeigte sich gegenüber Placebo + BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Morbidität. Es liegt somit ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor (bei dem Endpunkt Stunden mit jeglichen Kopfschmerzen pro Monat wiederum nur für die monatliche Dosierung von Fremanezumab).

***Verringerung der MHD und Anteil der Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der MHD bei chronischer und episodischer Migräne***

Hinsichtlich der Verringerung der MHD und des Anteils der Patienten mit mindestens 50 % Reduktion der MHD liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für diese patientenrelevanten Endpunkte konnte gegenüber Placebo + BSC eine bisher nicht erreichte deutliche Verringerung der Tage mit mindestens mäßigen Kopfschmerzen gezeigt werden.

***Verringerung der Begleitsymptome Übelkeit oder Erbrechen sowie Photo- oder Phonophobie bei chronischer und episodischer Migräne***

Patienten unter Fremanezumab-Therapie zeigten gegenüber Placebo + BSC moderat weniger Tage mit Übelkeit oder Erbrechen sowie Photo- oder Phonophobie. Es wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

***Verringerung der Tage mit migränespezifischer Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken bei chronischer Migräne***

Zur Behandlung von Migräneattacken bei CM-Patienten fand an weniger Tagen die Einnahme von migränespezifischer Akutmedikation gegenüber Placebo + BSC statt. Folglich liegt für Fremanezumab aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung der Morbidität ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen in diesem patientenrelevanten Endpunkt vor.

***Verringerung der Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten bei chronischer Migräne***

Bezüglich der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen zeigte sich gemessen am HIT-6 und der entsprechenden Anzahl an Respondern eine bisher nicht erreichte moderat geringere Beeinträchtigung gegenüber Placebo + BSC bei Patienten mit chronischer Migräne. Es ergibt sich demnach ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

***Verbesserte Arbeitsproduktivität und verringerte Aktivitätseinschränkung***

Hinsichtlich der Beeinflussung der Arbeitsproduktivität und der Aktivitätseinschränkung durch Kopfschmerzen zeigte sich gemessen durch den kopfschmerzspezifischen Fragebogen WPAI eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung gegenüber Placebo + BSC. Es besteht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die monatliche Dosierung von Fremanezumab.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich anhand der Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Verhinderung der Rollenfunktion des MSQoL sowie der entsprechenden Anzahl an Respondern ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die monatliche Dosierung bzw. für beide Dosierungen bei den Respondern der Domäne Verhinderung der Rollenfunktion.

**Fazit Fragestellung c**

Es zeigten sich klinisch relevante Vorteile für die monatliche und die vierteljährliche Dosierung von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo + BSC. Der Zusatznutzen von Fremanezumab basiert auf klinisch relevanten Ergebnissen aus der Dimension Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für Fremanezumab ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit EM und CM, für die nur noch die Therapie mit BSC in Frage kommt. Damit zeigte sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Fremanezumab (AJOVY®) für die Indikation Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetage pro Monat dargestellt. In den stattgefundenen Beratungsgesprächen hat der G-BA die Zielpopulation in die drei Patientenpopulationen a – c eingeteilt (siehe Abschnitt 1.4).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Fremanezumab stellt als humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper, welcher an CGRP bindet und so dessen gefäßerweiternde und neuroinflammatorische Wirkung hemmt, einen Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse und ein zielgerichtetes Arzneimittel für die Migräneprophylaxe dar. Fremanezumab zielt spezifisch auf den CGRP-Signalweg ab, der bei der Pathophysiologie der Migräne eine Schlüsselrolle spielt. Es wird erwartet, dass Fremanezumab unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung bei allen Migränepatienten Aktivität zeigt.

Einen weiteren Vorteil der Therapie mit Fremanezumab stellt die Wahlmöglichkeit zwischen einer monatlichen oder einer vierteljährlichen Dosierung dar. In diesem Zusammenhang fällt die durch die tägliche Einnahme bisheriger Prophylaktika empfundene Belastung, welche mit einer mangelhaften Adhärenz assoziiert ist, weg. Die Therapie mit Fremanezumab führt sowohl bei CM als auch bei EM zu einer signifikanten Reduktion der monatlichen Migränetage. Zudem zeigt das Sicherheitsprofil von Fremanezumab, dass es bei den behandelten Patienten ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Die in den klinischen Studien zu Fremanezumab beobachteten Ergebnisse sind klinisch relevant und wiegen die vorhandenen Risiken auf. Insgesamt fällt die Nutzen-Risiko-Bewertung zugunsten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Fremanezumab aus. Aufgrund der günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften, die zu einer etwa 30-tägigen Halbwertszeit führen, wird eine konstante, langandauernde Wirksamkeit erreicht. Das pharmakokinetische Profil von Fremanezumab zeigt, dass zwischen den monatlichen oder vierteljährlichen Injektionen kein signifikanter Unterschied besteht und eine konstante Konzentration von Fremanezumab erhalten bleibt. Mit Fremanezumab steht eine nachhaltige und nicht täglich anzuwendende Migräneprophylaxe zur Verfügung. Die rasche klinisch relevante Symptomlinderung [HALO (CM): Reduktion der Migränetage um 50 % nach 4 Wochen bei 19 % der Patienten] unter Fremanezumab-Therapie ist insbesondere für CM-Patienten mit einer hohen Kopfschmerzfrequenz von entscheidender Bedeutung.

Zusammenfassend stehen für die Migräneprophylaxe derzeit unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung, von denen einige für diese Indikation zugelassen sind, andere jedoch zulassungsüberschreitend (Off-Label) eingesetzt werden. Die meisten der Therapien wurden jedoch ursprünglich für andere Indikationen als Migräne entwickelt und die Beobachtung der Wirksamkeit stützt sich überwiegend auf empirische Daten anstatt, wie im Fall von Fremanezumab, auf randomisierte kontrollierte Studien. Darüber hinaus sind die bisher in der Migräneprophylaxe eingesetzten Wirkstoffe mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Studien zufolge beenden mehr als 80 % der chronischen Migränepatienten die Therapie innerhalb eines Jahres. Am häufigsten werden mangelnde Wirksamkeit sowie Nebenwirkungen als Gründe genannt. Fremanezumab stellt einen Vertreter einer neuen, explizit für die Prophylaxe der Migräne konzipierten Wirkstoffklasse dar. Es hemmt ursächlich beteiligte Prozesse innerhalb der Neuroinflammation und Vasorelaxation und weist ein akzeptables Nebenwirkungsprofil auf. Die Therapie mit Fremanezumab stellt eine Innovation in der Prophylaxe von Migräne dar und schließt eine Lücke in der Versorgung aller erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	<p><b>Patientenpopulation a:</b> 6 419 050 – 6 782 392</p> <p><b>Patientenpopulation b:</b> 28 541 – 30 156</p> <p><b>Patientenpopulation c:</b> 38 919 – 41 122</p>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	<b>Patientenpopulation a</b> Migräneprophylaxe bei erwachsenen, unbehandelten Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind	Anhaltspunkt auf beträchtlich	6 419 050 – 6 782 392
		<b>Patientenpopulation b</b> Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die unten genannten Therapien (Wirkstoffklassen) <sup>1</sup> nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.	Keine Evidenz vorhanden	28 541 – 30 156
		<b>Patientenpopulation c</b> Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der unten genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) <sup>2</sup> ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:	Hinweis auf beträchtlich	38 919 – 41 122
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p><sup>1</sup> Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin</p> <p><sup>2</sup> Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiram, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne)</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	Population a), b) und c): Fremanezumab 1 x monatlich 225 mg <u>oder</u> 1 x quartalsweise 675 mg  Arzneimittel: 7.652,32 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 7.652,32 €	Arzneimittel: 49.636.850.203,20 €– 52.446.476.014,40 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 49.636.850.203,20 €– 52.446.476.014,40 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
49.636.850.203,20 €–
52.446.476.014,40 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	Population a	Arzneimittel: 7.652,32 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 7.652,32 €	Arzneimittel: 49.120.624.696,00 € – 51.901.033.949,44 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 49.120.624.696,00 € – 51.901.033.949,44 €
		Population c	Arzneimittel: 7.652,32 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 7.652,32 €	Arzneimittel: 297.820.642,08 €– 314.678.703,04 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 297.820.642,08 €– 314.678.703,04 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.*

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
49.418.445.338,08 €–
52.215.712.652,48 €

*Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	AJOVY® ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	Metoprolol <u>Metoprolol-succinat</u> : (z. B. Metoprolol-ratiopharm® Succinat) <u>Metoprololtartrat</u> : (z. B. Metoprolol-ratiopharm®)	Population a)	Arzneimittel: 30,57 €– 109,94 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 30,57 €– 109,94 €	Arzneimittel: 196.230.358,50 €– 745.656.176,48 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 196.230.358,50 €– 745.656.176,48 €
		Propranolol (z. B. Dociton®)	Population a)	Arzneimittel: patienten-individuell unterschiedlich  Zusätzliche GKV-Kosten: 5,60 €  Summe: patienten-individuell unterschiedlich	Arzneimittel: patienten-individuell unterschiedlich  Zusätzliche GKV-Kosten: 35.946.680,00 €– 37.981.395,20 €  Summe: patienten-individuell unterschiedlich
		Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®)	Population a) (Patienten unter 65 Jahren) <sup>b)</sup>	Arzneimittel: 76,83 €– 131,48 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 76,83 €– 131,48 €	Arzneimittel: 493.175.611,50 €– 891.748.900,16 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 493.175.611,50 €– 891.748.900,16 €
		Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®)	Population a) (Patienten über 65 Jahren) <sup>b)</sup>	Arzneimittel: 48,71 €– 80,70 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine	Arzneimittel: 312.671.925,50 €– 547.339.034,40 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
				Summe: 48,71 €– 80,70 €	Summe: 312.671.925,50 €– 547.339.034,40 €
		Topiramamat (z. B. Topiramamat®-Janssen)	Population a)	Arzneimittel: 162,83 €– 491,58 €  Zusätzliche GKV-Kosten: 1,30 € (Frauen im gebärfähigen Alter) <sup>c)</sup>  Summe: 164,13 €– 492,88 € (Frauen im gebärfähigen Alter)  162,83 €– 491,58 €(übrige Patienten)	Arzneimittel: 1.045.213.911,50 € – 3.334.088.259,36 €  Zusätzliche GKV-Kosten: 8.344.765,00 €– 8.817.109,60 €  Summe: 1.053.558.676,50 € – 3.342.905.368,96 €
		Amitriptylin (z. B. Amitriptylin-CT)	Population a)	Arzneimittel: 58,11 €– 103,00 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 58,11 €– 103,00 €	Arzneimittel: 373.010.995,50 €– 698.586.376,00 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 373.010.995,50 €– 698.586.376,00 €
		Valproinsäure (Valpro beta chrono®)	Population b)	Arzneimittel: 73,64 €– 220,94 €  Zusätzliche GKV-Kosten: 93,85 €  Summe: 167,49 €– 314,77 €	Arzneimittel: 2.101.759,24 €– 6.662.063,52 €  Zusätzliche GKV-Kosten: 2.678.572,85 €– 2.830.140,60 €  Summe: 4.780.332,09 €– 9.492.204,12 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX®)	Population b)	Arzneimittel: 3.326,15 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 3.326,15 €	Arzneimittel: 94.931.647,15 €– 100.303.379,40 €  Zusätzliche GKV-Kosten: keine  Summe: 94.931.647,15 €– 100.303.379,40 €
		BSC	Population c)	Bis zu 20.910,63 €	Bis zu 813.820.808,97 €– 1.028.802.996,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b) Die Dosierung von Flunarizin unterscheidet sich zwischen Patienten unter und über 65 Jahren. Die vorliegenden Angaben beziehen sich jedoch auf die Gesamtpopulation.

c) Frauen im Alter von 15 bis 49 Jahren sind gemäß Statistischem Bundesamt als gebärfähig eingestuft.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

### Dosierung

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

Es stehen zwei Dosierungsoptionen zur Verfügung:

- 225 mg einmal monatlich (monatliche Dosierung) oder
- 675 mg alle drei Monate (vierteljährliche Dosierung)

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

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

Die Fertigspritze ist ausschließlich für den Einmalgebrauch vorgesehen.

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

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

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

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