



(20977) AJOVY, Teva Pharma AG

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2020

1 Zulassung Swissmedic

AJOVY wurde von Swissmedic per 6. Dezember 2019 mit folgender Indikation zugelassen:
„Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

Fremanezumab ist ein aus einer murinen Vorläuferzelle gewonnener humanisierter monoklonaler IgG2 Δ a/Kappa-Antikörper. Fremanezumab bindet selektiv den Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Liganden und hindert beide CGRP-Isoformen (α - und β -CGRP) an der Bindung an den CGRP-Rezeptor. Wenngleich der genaue Wirkmechanismus, mit dem Fremanezumab Migräneanfälle verhindert, unbekannt ist, geht man davon aus, dass die Prävention der Migräne durch die bewirkte Modulation des Trigeminussystems entsteht. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls nachweislich signifikant an und kehrt mit nachlassendem Kopfschmerz auf Normalwerte zurück.

Bisher in dieser Indikation eingesetzte Arzneimitteltherapien (Standardtherapie):

Bei der Behandlung von Migräne wird zwischen akuten und prophylaktischen Therapien unterschieden. Zur Migräneprophylaxe werden bisher Betablocker, Kalziumantagonisten und Antiepileptika eingesetzt. Im off label Bereich kommen auch antidepressiv wirkende Arzneimittel zur Anwendung.

Als zweite Linie nach Versagen von zwei zugelassenen Standardtherapien wird seit 01.12.2018 Aimovig (Erenumab) und seit 01.05.2019 Emgality (Galcanezumabum) durch die OKP limitiert vergütet. Fremanezumab ist ein weiterer Vertreter aus der Stoffklasse der CGRP Inhibitoren. Aimovig und Emgality wurden mit Auflagen befristet für jeweils zwei Jahre in die SL aufgenommen.

Von den HALO CM und HALO EM wurden Langzeitstudien über 1 Jahr durchgeführt (HALO CM LTS und HALO EM LTS). Die Langzeitstudien waren randomisiert, aber nicht Placebo-kontrolliert. Die Patienten aus der Placebogruppe wurden in die ¼-jährliche oder in die monatliche Fremanezumab-Gabe Gruppe randomisiert, die anderen Patienten blieben in der Gruppe, in der sie bereits während der 12-wöchigen Studie HALO CM bzw. HALO EM waren.

Die Ergebnisse der Langzeitstudien wurden für CM und EM separat als Poster am ANN Congress 2019 präsentiert und zeigten, dass die Wirksamkeit von Fremanezumab über total 15 Monate aufrechterhalten werden konnte. Der Zeitpunkt der Publikation der Langzeitdaten Studien (HALO CM LTS und HALO EM LTS) ist noch unklar.

Studie 1

(HALO CM) – Silberstein SD et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2113-2122.

Eine randomisierte (1:1:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallel-Gruppe, Phase III-Studie über 12 Wochen. In die Studie wurden 1'130 erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit einer Migräne-Vorgeschichte von mindestens 12 Monaten, welche die Kriterien für eine chronische Migräne während der 28-Tage-Präinterventionsphase (Kopfschmerzen mit jeglicher Dauer oder Schweregrad an ≥ 15 Tagen und Kopfschmerzkriterien gemäss ICH-3 beta Klassifikation für Migräne an ≥ 8 Tagen) erfüllten, eingeschlossen. 1'034 Patienten haben die Studie beendet. Patienten, die auf 2 oder mehr Migräneprophylaxen ein Therapieversagen hatten, wurden ausgeschlossen.

Max. 30% der eingeschlossenen Patienten durften ihre bisherige Migräneprophylaxe während der Studie fortführen, wenn diese für mindestens zwei Monate vor der Präinterventionsphase eine stabile Dosis aufwies.

¼-jährliche Verabreichung (376 Patienten): Woche 0 s.c. Injektion von 675mg Fremanezumab (3 Spritzen zu 225mg), Woche 4 und 8 s.c. Placebo

Monatliche Verabreichung (379 Patienten): Woche 0 s.c. Injektion von 675mg Fremanezumab (3 Spritzen zu 225mg), Woche 4 und 8 s.c. Injektion von 225mg Fremanezumab

Placebo (375 Patienten): Woche 0 Placebo (3 Spritzen), Woche 4 und 8 Placebo (1 Spritze)

Definition Kopfschmerztag: Kalendertag mit einer Kopfschmerzdauer von ≥ 4 aufeinanderfolgenden Stunden und mit einer Kopfschmerzintensität mit einem Spitzenwert von mindestens einem moderaten Schweregrad oder Tage mit Anwendung von migränespezifischer Akutmedikation (Triptane oder Ergotamine) für die Behandlung von Kopfschmerzen jeglicher Schwere oder Dauer.

Definition Migränetag: Kalendertag mit entweder mindestens **vier** aufeinanderfolgenden Stunden mit Kopfschmerzen, welche die Kriterien für Migräne (mit oder ohne Aura) erfüllen; wahrscheinlicher Migräne (nur 1 Kriterium fehlt); oder ein Tag, unabhängig von der Dauer, wenn eine Migräne-spezifische Akuttherapie (Triptane oder Ergotamine) angewendet wurden.

Die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl Kopfschmerztage mit mindestens mässigem Schweregrad betrug -4.3 ± 0.3 Tage in der ¼-jährlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe, -4.6 ± 0.3 Tage in der monatlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe vs. -2.5 ± 0.3 Tage in der Placebo Gruppe im 12-wöchigen Behandlungszeitraum vs. dem Baseline Wert. Die Reduktion der Kopfschmerztage war in beiden Verumgruppen vs. Placebo signifikant ($p < 0.001$). Die folgenden ausgewählten sekundären Endpunkte waren in beiden Verumgruppen vs. Placebo signifikant ($p < 0.001$). Die mittlere Veränderung der durchschnittlichen Migränetage pro Monat betrug -4.9 ± 0.4 Tage in der ¼-jährlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe, -5.0 ± 0.4 Tage in der monatlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe vs. -3.2 ± 0.4 Tage in der Placebo Gruppe im 12-wöchigen Behandlungszeitraum vs. dem Baseline Wert. Die 50%-Reduktionsrate der Migränetage betrug 38% in der ¼-jährlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe, 41% in der monatlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe vs. 18 % in der Placebogruppe. Die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Tagen mit Anwendung von Arzneimitteln gegen akute Kopfschmerzen gegenüber dem Ausgangswert betrug -4.6 ± 0.3 Tage in der ¼-jährlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe, -4.8 ± 0.3 Tage in der monatlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe vs. -2.6 ± 0.3 Tage in der Placebo Gruppe im 12-wöchigen Behandlungszeitraum vs. dem Baseline Wert.

Studie 2

(HALO EM) – Dodick DW et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 May 15;319(19):1999-2008.

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallel-Gruppe, Phase III-Studie über 12 Wochen. Es wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit einer Migräne-Vorgeschichte von mindestens 12 Monaten und mit einem Auftreten der Migräne vor dem 50. Lebensjahr eingeschlossen. Die Patienten mussten die episodische Migräne während einer 28-Tage-Präinterventionsphase dokumentieren und Kopfschmerzen an 6 bis 14 Tagen nachweisen und mindestens an 4 Tagen die Kriterien für Migräne mit oder ohne Aura, eine wahrscheinliche Migräne oder eine Anwendung von Triptanen oder Ergotaminderivaten gemäss ICH-3 beta Klassifikation für Migräne erfüllen.

Eine Teilmenge der eingeschlossenen Patienten durften ihre bisherige Migräneprophylaxe während der Studie fortführen, wenn diese für mindestens zwei Monate vor der Präinterventionsphase eine stabile Dosis aufwies.

¼-jährliche Verabreichung (291 Patienten): Woche 0 s.c. Injektion von 675mg Fremanezumab (3 Spritzen zu 225mg), Woche 4 und 8 s.c. Placebo

Monatliche Verabreichung (290 Patienten): Woche 0 s.c. Injektion von 225mg Fremanezumab (1 Spritze zu 225mg, 2 Spritzen Placebo), Woche 4 und 8 s.c. Injektion von 225mg Fremanezumab

Placebo (294 Patienten): Woche 0 Placebo (3 Spritzen), Woche 4 und 8 Placebo (1 Spritze)

Definition Migränetag: Kalendertag mit entweder mindestens **zwei** aufeinanderfolgenden Stunden mit Kopfschmerzen, welche die Kriterien für Migräne (mit oder ohne Aura) erfüllen; wahrscheinlicher Migräne (nur 1 Kriterium fehlt); oder ein Tag, unabhängig von der Dauer, wenn eine Migräne-spezifische Akuttherapie (Triptane oder Ergotamine) angewendet wurden.

Die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl Migränitage betrug -3.4 (95%-KI: -3.94 bis -2.96) in der ¼-jährlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe, -3.7 (95%-KI: -4.15 bis -3.18) Tage in der monatlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe vs. -2.2 (95%-KI: -2.68 bis -1.71) Tage in der Placebo Gruppe im 12-wöchigen Behandlungszeitraum vs. dem Baseline Wert. Die Reduktion der Migränitage war in beiden Verumgruppen vs. Placebo signifikant ($p < 0.001$).

Die folgenden ausgewählten sekundären Endpunkte waren in beiden Verumgruppen vs. Placebo signifikant ($p < 0.001$). Die 50%-Reduktionsrate der Migränitage betrug 44.4% in der ¼-jährlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe, 47.7% in der monatlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe vs. 27.9 % in der Placebogruppe. Die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Tagen mit Anwendung von Arzneimitteln gegen akute Kopfschmerzen gegenüber dem Ausgangswert betrug -2.9 Tage (95%-KI: -3.34 bis -2.48) in der ¼-jährlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe, -3.0 (95%-KI: -3.41 bis -2.56) Tage in der monatlichen Fremanezumab Verabreichungs-Gruppe vs. -1.6 (95%-KI: -2.04 bis -1.20) Tage in der Placebo Gruppe im 12-wöchigen Behandlungszeitraum vs. dem Baseline Wert.

Studie 3

(FOCUS) – Ferrari MD et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet. 2019 Aug 16. pii: S0140-6736(19)31946-4.

Eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase IIIb Studie über 12 Wochen. Es wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit einer Migräne-Diagnose vor dem 50. Lebensjahr, deren Migräne-Vorgeschichte ≥ 12 Monate vor dem Screening eingehend und die Kriterien für EM oder CM während der 28-Tage-Prä-Interventionsphase erfüllten eingeschlossen. Weiter mussten die eingeschlossenen Patienten ein dokumentiertes inadäquates Ansprechen innerhalb der letzten 10 Jahre auf 2 bis 4 der folgenden Klassen einer vorhergegangenen Migräne-Prophylaxe aufweisen: Beta-Blocker / Antikonvulsiva (Topiramat) / Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) / Kalzium-Antagonisten (Flunarizin) / Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten / OnabotulinumtoxinA / Valproinsäure. Ein Ausschlusskriterium war u.a. die vorherige Exposition mit einem monoklonalen Antikörper mit Target im CGRP Stoffwechsel. Es wurden 838 1:1:1 in die drei Gruppen randomisiert. 28 Patienten (5%) haben die doppelblinde 3-monatige Studienphase abgebrochen, davon 13 Patienten in der Placebogruppe, 4 in der ¼-jährlichen Fremanezumab Verabreichungsgruppe und 11 in der monatlichen Fremanezumab Verabreichungsgruppe. 509 (61%) der eingeschlossenen Patienten erfüllten die Kriterien einer CM, 329 (39%) die Kriterien einer EM. Die Baseline Charakteristika der drei Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

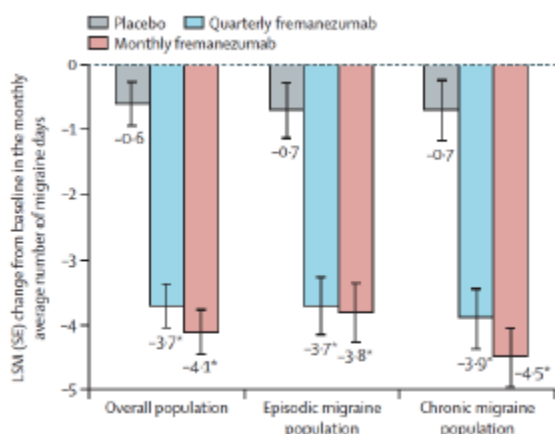
¼-jährliche Verabreichung: Woche 0 s.c. Injektion von 675mg Fremanezumab (3 Spritzen zu 225mg), Woche 4 und 8 s.c. Placebo

Monatliche Verabreichung EM: Woche 0 s.c. Injektion von 225mg Fremanezumab (1 Spritze zu 225mg, 2 Spritzen Placebo), Woche 4 und 8 s.c. Injektion von 225mg Fremanezumab

Monatliche Verabreichung CM: Woche 0 s.c. Injektion von 675mg Fremanezumab (3 Spritzen zu 225mg), Woche 4 und 8 s.c. Injektion von 225mg Fremanezumab

Placebo: Woche 0 Placebo (3 Spritzen), Woche 4 und 8 Placebo (1 Spritze)

Die mittlere Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Migränetagen während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums gegenüber dem Ausgangswert betrug -3.7 ± 0.3 Tage in der Fremanezumab ¼-jährlichen Verabreichungsgruppe, -4.1 ± 0.3 Tage in der Fremanezumab monatlichen Verabreichungsgruppe vs. -0.6 ± 0.3 Tage in der Placebogruppe. Die Reduktion der Migränitage war in beiden Verumgruppen vs. Placebo signifikant ($p < 0.001$).



Eine signifikant grössere Prozentzahl von Patienten unter Behandlung mit Fremanezumab erreichten im Vergleich zu Placebo eine $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen Anzahl monatlicher Migränetage während der ersten 4 Wochen sowie während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums (alle $p < 0.0001$). Nach 12 Wochen erreichten 9% in der Placebo-Gruppe und in beiden Fremanezumab Verabreichungsgruppen 34% eine $\geq 50\%$ Reduktion der durchschnittlichen Anzahl monatlichen Migränetage.

Die durchschnittliche Anzahl Tage mit Anwendung von Arzneimitteln gegen akute Kopfschmerzen und von Migräne-spezifischer Akutmedikation wurde in beiden Fremanezumab-Gruppen signifikant versus Placebo reduziert ($p < 0.0001$).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Anwendung von Fremanezumab monatlich oder vierteljährlich war gut verträglich. Die Inzidenz von unerwünschten Wirkungen (UAWs), schwerwiegenden UAWs und UAWs, welche zu einem Therapieabbruch führten, waren bei beiden Fremanezumab Anwendungen und Placebo vergleichbar. Bei keinem der Studienteilnehmer trat eine Anaphylaxie oder eine schwere Hypersensitivitätsreaktion auf.

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, wurden bei 3 Patienten (1%) im Placebo-Arm, 1 Patienten (<1%) im Fremanezumab vierteljährlichen und 4 (1%) im Fremanezumab monatlichen Behandlungsarm berichtet. Keine der schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen wurden in Zusammenhang mit der Behandlung gebracht.

Die am häufigsten beobachteten lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren Schmerzen (24% vs. 22% unter Placebo), Verhärtung (17 % vs. 13 % unter Placebo) und Erythem (16 % vs. 12 % unter Placebo). Alle lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehend und überwiegend schwach bis mässig ausgeprägt. Schmerzen, Verhärtung und Erythem wurden meist unmittelbar nach der Injektion beobachtet, während Juckreiz und Ausschlag innerhalb eines medianen Zeitraums von 24 bzw. 48 Stunden auftraten. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle klangen zumeist innerhalb weniger Stunden oder Tage ab. Die Reaktionen an der Injektionsstelle erforderten kein Absetzen des Arzneimittels.

In placebokontrollierten Studien entwickelten 0,4% der mit Fremanezumab behandelten Patienten (6 von 1.701) Anti-Drug-Antikörper (ADA). Die Antikörperantworten wiesen einen niedrigen Titer auf. Einer dieser 6 Patienten entwickelte neutralisierende Antikörper. Bisher haben 1.494 Patienten die 12-monatige Behandlung mit Fremanezumab innerhalb der noch laufenden Langzeitstudie 3 abgeschlossen. ADA wurden bei 2% der Patienten (38 von 1.888) nachgewiesen.

Medizinische Leitlinien

Die Leitlinien der Schweizerische Kopfwehgesellschaft (10. Auflage 2019) empfehlen, bei folgenden Patienten eine Langzeitprophylaxe der Migräne vom 6-12 Monaten durchzuführen:

- Mehr als 3 Anfälle im Monat (>5 Tage)
- Sehr schwere oder lang andauernde Anfälle mit Therapieresistenz
- Protrahierte oder gehäufte Auren
- Unverträglichkeit von Akuttherapeutika
- Bei Medikamentenübergebrauchskopfschmerz
- Bei ausgeprägter Beeinträchtigung der Lebensqualität
- Bei Patientenwunsch

Folgende medikamentöse Prophylaxen werden in den Leitlinien empfohlen:

- Betablocker und andere blutdrucksenkende Medikamente

- Kalziumantagonisten
- Antidepressiv wirkende Medikamente
- Antikonvulsiv wirkende Medikamente
- CGRP-Antikörper (Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab)
- Natürliche Substanzen (Magnesium, Vit. B12, Coenzym Q10)
- Sonstige (Botulinum Toxin Typ A)

Entsprechend Leitlinien der Schweizer Kopfwehgesellschaft sind Aspekte wie die Erkennung von Noxen und deren Elimination und ein adäquates Selbstmanagement nicht vernachlässigbare Faktoren bei der Migräne und somit der Migräneprophylaxe.

In der Schweizer Arzneimittelinformation ist bei folgenden Substanzen die Migräneprophylaxe als Indikation aufgeführt: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Kalziumantagonisten (Flunarizin), Antikonvulsiva (Topiramat) und CGRP Inhibitoren (Erenumab, Galcanezumab).

Die Leitlinien Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Entwicklungsstufe S1, 2018) empfehlen eine medikamentöse Migräneprophylaxe bei:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräneattacken, die regelmässig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptane) nicht ansprechen
- Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können
- bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z.B. hemiplegischen) und/oder langanhaltenden Auren
- Nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktersachen
-

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden folgende Empfehlungen (mit hoher Evidenz) für die Substanzwahl zur Migräneprophylaxe abgegeben:

- Am besten durch kontrollierte Studien belegt ist die prophylaktische Wirkung der Betablocker Propranolol und Metoprolol, des Kalziumantagonisten Flunarizin sowie der Antikonvulsiva Valproinsäure, Topiramat und Amitriptylin.
- Valproinsäure darf wegen ihrer teratogenen Eigenschaften bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach Aufklärung über eine sichere Verhütung verordnet werden.

Die Guidelines der American Headache Society AHS (Loder et al Headache 2012 Jun;52(6):930-45: The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines.) führen u.a. Metoprolol, Propranolol und Topiramat als wirksame Prophylaxen bei episodischer Migräne auf.

Die AHS hat im Januar 2019 ein Consensus Statement (The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice) publiziert. In dieser Publikation gibt die AHS folgende Empfehlungen für den Einsatz der neuen monoklonalen Antikörper (CGRP-Inhibitoren bzw. CGRP-Rezeptor-Inhibitoren) ab:

Table 5.—Indications for Initiating Treatment With Monoclonal Antibodies to Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor

Use is approved when ALL of the following are met:

A. Prescribed by a licensed medical provider[†]

B. Patient is at least 18 years of age

C. Diagnosis of ICHD-3 migraine with or without aura[†] (4–7 monthly headache days) and both of the following:

- a. Inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:
 1. Topiramate
 2. Divalproex sodium/valproate sodium[‡]
 3. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
 4. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
 5. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
 6. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline
- b. At least moderate disability (MIDAS>11, HIT-6>50)

D. Diagnosis of ICHD-3 migraine with or without aura[†] (8–14 monthly headache days) and inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:

- a. Topiramate
- b. Divalproex sodium/valproate sodium[‡]
- c. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
- d. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
- e. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
- f. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline

E. Diagnosis of ICHD-3 chronic migraine[†] and EITHER a or b:

- a. Inability to tolerate (due to side effects) or inadequate response to a 6-week trial of at least 2 of the following:
 1. Topiramate
 2. Divalproex sodium/valproate sodium[‡]
 3. Beta-blocker: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol
 4. Tricyclic antidepressant: amitriptyline, nortriptyline
 5. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: venlafaxine, duloxetine
 6. Other Level A or B treatments (established efficacy or probably effective) according to AAN-AHS guideline
- b. Inability to tolerate or inadequate response to a minimum of 2 quarterly injection (6 months) of onabotulinumtoxinA

AAN-AHS, American Academy of Neurology-American Headache Society; HIT, Headache Impact Test; ICHD, International Classification of Headache Disorders; MHDs, monthly headache days; MIDAS, Migraine Disability Assessment.

[†]Doctor of medicine, doctor of osteopathy, advanced practice provider (DDS [Doctor of Dental Surgery] or DMD [Doctor of Medicine in Dentistry or Doctor of Dental Medicine]).

[‡]Patient can only meet criteria for C, D, or E.

[§]Not for use in women of childbearing potential who lack an appropriate method of birth control.^{34,35}

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Entsprechend der Schweizer Fachinformation werden zur Migräneprophylaxe Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsiva und CGRP Inhibitoren eingesetzt. Im off label-Bereich kommen auch antidepressiv wirkende Arzneimittel zur Anwendung.

In einer Meta-Analyse (Jackson JL et al PLoS One. 2015 Jul 14;10: A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache) werden folgende Daten für die Wirksamkeit zur Migräneprophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne der in der Schweizer Fachinformation aufgeführten Substanzen genannt:

- Metoprolol -0.94 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.4 bis -0.46)
- Propranolol -1.3 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -2 bis -0.62)
- Flunarizin -1.1 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.6 bis -0.67)
- Topiramat -1.1 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.9 bis -0.73)

Die Studiendaten von Galcanezumab, Erenumab und Fremanezumab sind aufgrund der ähnlichen Studiendesigns vergleichbar und in folgenden Tabellen aufgeführt:

Episodische Migräne (EM)	Galcanezumab	Erenumab	Fremanezumab
Studie	EVOLVE-1/EVOLVE-2 (Phase 3, 6 Monate vs. Baseline)	STRIVE (Phase 3, Monate 4-6 vs. Baseline)	Dodick et al. (Phase 3, Monate 3 vs. Baseline)
Baseline Migränetage	9.06-9.2 (Placebo, 120mg, 240mg)	8.3 (70mg) 8.3 (140mg) 8.2 (Placebo)	9.3 (1/4-jährlich) 8.9 (monatlich) 9.1 (Placebo)
Endpunkt Messung	Migränetage	Migränetage	Migränetage
50%-Reduktionsrate vs. Placebo	62.3% (120mg) 60.9% (240mg) vs. 38.6%	43.3% (70mg) 50.0% (140mg) vs. 26.6%	44.4% (1/4-jährlich) 47.7% (monatlich) vs. 27.9%
75%-Reduktionsrate vs. Placebo	38.8% (120mg) 38.5% (240mg) vs. 19.3%	-	-
Reduktion der Migränetage vs. Placebo	-4.5 (120mg) -4.4 (240mg) vs. -2.6	-3.2 (70mg) -3.7 (140mg) vs. -1.8	-3.5 (1/4-jährlich) -3.7 (monatlich) vs. -2.2

chronische Migräne (CM)	Galcanezumab	Erenumab	Fremanezumab
Studie	REGAIN (Phase 3, Monate 3 vs. Baseline)	Tepper et al. 2017 (Phase 2, Monate 3 vs. Baseline)	Silberstein et al. (Phase 3, Monate 3 vs. Baseline)
Baseline Migränetage bzw. Kopfschmerztage pro Monat	19.4 (120mg) 19.2 (240mg) 19.6 (Placebo)	17.9 (70mg) 17.8 (140mg) 18.2 (Placebo)	13.2 (1/4-jährlich) 12.8 (monatlich) 13.3 (Placebo)
Endpunkt Messung	Migränetage	Migränetage	Kopfschmerztage
50%-Reduktionsrate vs. Placebo	27.6% (120mg) 27.5% (240mg) vs. 15.4%	40% (70mg) 41% (140mg) vs. 23%	38% (1/4-jährlich) 41% (monatlich) vs. 18%
75%-Reduktionsrate vs. Placebo	7% (120mg) 8% (240mg) vs. 4.5%	-	-
Reduktion der Migränetage bzw. Kopfschmerztage vs. Placebo	-4.8 (120mg) -4.6 (240mg) vs. -2.7	-6.6 (70mg) -6.6 (140mg) vs. -4.2	-4.3 (1/4-jährlich) -4.6 (monatlich) vs. -2.5

Obwohl die CGRP Inhibitoren einer völlig neuen Substanzklasse zuzuordnen sind, scheint ihre Wirkung auf die Migräneprophylaxe vergleichbar zu sein mit den bereits in dieser Indikation zugelassenen Substanzen. Die Daten aus den alten Studien sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht mit den Studiendaten zu den CGRP Inhibitoren vergleichbar. Die Studiendaten von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab lassen im wenig evidenten indirekten Vergleich auf eine vergleichbare Wirkung schließen.

Die in der Meta-Analyse aufgeführten Substanzen zur Migräneprophylaxe haben ungünstige Nebenwirkungsprofile, welche oft zum Therapieabbruch führen. Das Sicherheitsprofil der CGRP Inhibitoren scheint anhand der bisherigen Daten weniger ausgeprägt zu sein, es fehlen jedoch Langzeitstudien. Die Verteilung von CGRP-Rezeptoren im Körper und Gehirn ist ubiquitär. Somit können langfristige Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Die subkutane Applikationsform der CGRP Inhibitoren ermöglicht eine monatliche bzw. dreimonatliche Verabreichung, die oben aufgeführten Standardtherapien müssen täglich eingenommen werden.

Mit der neuen Substanzklasse steht eine weitere Therapieoption der Migräneprophylaxe zur Verfügung, welche nach Versagen der Standardtherapien in Betracht gezogen werden kann.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den Studien konnte eine signifikante Wirkung vs. Placebo gezeigt werden. Daten der Meta-Analyse ermöglichen allerdings keinen direkten Vergleich der Studienergebnisse, da es sich um ältere Daten handelt. Die Studiendaten von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab lassen im wenig evidenzten indirekten Vergleich auf eine vergleichbare Wirkung schliessen. Für die neue Wirkstoffklasse (CGRP-Rezeptor-Antagonisten, CGRP-Inhibitoren) fehlen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit, deshalb erachtet das BAG eine Befristung als erforderlich.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

AJOVY ist als Fertigspritze zu 225mg Fremanezumab in Packungen zu 1 bzw. 3 Stk verfügbar.

Die empfohlene Dosis entsprechend Fachinformation beträgt 225mg als subkutane Injektion einmal monatlich oder 675mg einmal alle 3 Monate.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA Assessment report 31. Januar 2019:

The primary endpoints of the studies have been met and superiority of fremanezumab over placebo in reducing the number of headache days of at least moderate severity, and in reducing the number of migraine days in both CM and EM patients has been demonstrated. Key secondary endpoints have also been met, indicating the potential of fremanezumab of decreasing the number, duration and burden of migraine symptoms.

However, albeit demonstration of the statistical significance of the treatment effect, the absolute difference compared to placebo-control was relatively small due to a significant placebo effect. Especially in the treatment of EM the difference in treatment effect was small. This may limit the usefulness of fremanezumab in this group of patients and should be considered with regard to the benefit-risk-evaluation. Reduction of acute medications could be considered a clinical relevant additional benefit, but even for this endpoint the absolute difference to placebo was rather small. However, clinical benefit was consistently demonstrated for all patient subgroups over a treatment period of up to 15 months. The different dose regimens tested (675-225-225 mg, 675 mg quarterly, and 225-225-225 mg) have demonstrated highly similar efficacy results.

The overall LS mean reduction from baseline in the number of average monthly headache days of at least moderate severity during the double-blind treatment phase was -4.6 days for fremanezumab 675-225-225 mg and -4.3 days for fremanezumab 675 mg-placebo-placebo compared with -2.5 days for placebo (study 30049). The LS mean change difference from placebo was -2.1 and -1.8; $p < .0001$ for each dose group versus placebo.

Assessment report

The overall LS mean reduction from baseline in the number of average monthly migraine days during the double-blind treatment phase was -3.7 days for fremanezumab 225-225-225 mg and -3.4 days for fremanezumab 675 mg-placebo-placebo compared with -2.2 days for placebo (study 30050). The LS mean change difference from placebo was -1.5 and -1.3; $p < .0001$ for each dose group versus placebo. Based on current study data the safety profile of fremanezumab is considered acceptable. Fremanezumab at all doses tested was generally well tolerated in migraine patients. An slightly increased incidence of local injection site reactions was found with higher fremanezumab doses. Only few discontinuation due to AEs have been registered in clinical trials and most events have been judged as been manageable and being of mild to moderate intensity.

However, some AEs appeared to occur with higher frequency in fremanezumab-treated patients. Such imbalances have been found for vascular disorders (including cases of hypertensive crisis, peripheral coldness, and Raynaud's phenomenon). It is recognized that the overall incidence of these events were rather small. However, since it is known that migraine patients have an increased risk for vascular events and as the population included in the phase 3 program excluded patients with severe cardiovascular disease and patients > 70 years of age, this may have led to a bias in safety signal detection. Therefore even the only slightly increased number of vascular events observed should be handled as safety signal.

FDA Summary Review 14. September 2018:

Both dosing regimens were similarly effective in the two patient populations. In patients with episodic migraine, treatment with fremanezumab led to approximately 3 to 4 fewer migraine headache days/month, whereas placebo-treated patients had approximately 2 fewer migraine headache days/month, both groups improving, on average, from a baseline rate of about 9 migraine headache days/month. The treatment effect size (the difference between fremanezumab and placebo; approximately 2 fewer migraine headache days/month) is similar to that observed with drugs already approved for episodic migraine.

In patients with chronic migraine, treatment with fremanezumab led to approximately 4-5 fewer headache days/month, while placebo-treated patients had about 2.5 fewer headache days/month, both groups improving from a mean baseline of about 13 headache days/month. Fremanezumab's treatment effect was similar to that of erenumab and of onabotulinumtoxinA, the two products currently approved for the preventive treatment of chronic migraine. It is noteworthy that a fraction of fremanezumab-treated patients experienced relatively large reductions in migraine headache days; however, there is no way to identify these patients prospectively.

No serious safety issues were identified in the fremanezumab safety database. It should be noted, however, that the trials enrolled generally young, healthy, female patients, and excluded patients older than 70 years and those with significant cardiovascular disease. The most frequent adverse event in controlled clinical trials was injection site reaction (about 45% in fremanezumab-treated patients vs. 38% on placebo). A few cases of hypersensitivity reactions, including rash, pruritus, drug hypersensitivity, urticaria, and angioedema, were reported in patients treated with fremanezumab. Most reactions were mild to moderate, but some led to discontinuation or required corticosteroid treatment. A warning will be included in labeling regarding the risk of hypersensitivity reactions, and fremanezumab will be contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity reaction. As CGRP is a vasodilator, a theoretical concern has been raised in the literature that inhibition of CGRP could impair protective vasodilation in patients with tissue ischemia or infarction. FDA conducted an independent evaluation of available published literature to investigate the potential for antagonism of CGRP to induce vasoconstriction or adversely affect coronary vessel size, blood flow, or coronary infarct size under experimental ischemic conditions. The results of this evaluation suggest that regulation of vascular tone in healthy patients and those with cardiovascular risk factors involves multiple endogenous factors, of which CGRP is only one, and that there is limited understanding of the role of CGRP in normal hemodynamic processes or in the response to ischemia or infarction. It was concluded, therefore, that there is insufficient information to dismiss the original concerns, but that additional basic research would be needed to further understand the role of CGRP in these processes. Without a better understanding, it is not likely that nonclinical studies of fremanezumab could be designed and conducted that would provide useful information; therefore, postmarketing study to assess the cardiovascular safety of fremanezumab will not be required.

The risk/benefit profile of fremanezumab is clearly favorable for patients with episodic or chronic migraine. Absent head-to-head studies comparing fremanezumab to currently approved therapies, it is not possible to determine whether fremanezumab has a greater efficacy than those products, but it is clear that fremanezumab will be an important addition to the migraine prophylaxis armamentarium, as it is the second drug of a new therapeutic class, and will offer a treatment alternative to patients with episodic or chronic migraine.

Beurteilung ausländischer Institute

Da Erenumab der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse war, sind bislang vor allem Beurteilungen der ausländischen Institutionen zu dieser Substanz zu finden. Die Beurteilungen für Galcanezumab und Fremanezumab werden vermutlich sehr ähnlich ausfallen, sind jedoch noch nicht publiziert.

GB-A Tragende Gründe 02. Mai 2019:

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von **Erenumab** 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 Erenumab 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 Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

- 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

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

- 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.

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, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Erenumab bei erwachsenen Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, wurde die Studie LIBERTY vorgelegt. Bei der Studie LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde RCT im Parallelgruppendesign zum Vergleich von Erenumab + BSC mit Placebo + BSC über einen Zeitraum von 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter episodischer Migräne. Eingeschlossen wurden Patienten mit durchschnittlich 4 bis 14 Migränetage pro Monat (im Mittel 9,1 Migränetage pro Monat) innerhalb der letzten 3 Monate und einem Therapieversagen auf 2 bis 4 vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxen. Insgesamt wurden 246 Patientinnen und Patienten randomisiert einer Behandlung mit Erenumab (N = 121) oder Placebo (N = 125) zugeteilt. Die Patienten erhielten alle 4 Wochen subkutan 140 mg Erenumab bzw. Placebo. Die zugelassene Standarddosierung von Erenumab beträgt nur 70 mg. Laut Fachinformation können einige Patienten von 140 mg profitieren, so dass die in der Studie LIBERTY eingesetzte Dosis als von der Zulassung umfasst angesehen wird. Zusätzlich erhielten die Patienten in beiden Studienarmen eine Behandlung mit Best Supportive Care. [...]

TLV (Zugriff 19.09.2019: für **Erenumab** folgende Einschränkungen: Nur für Patienten mit chronischer Migräne subventioniert, die nach optimierter Behandlung nicht mindestens zwei verschiedene prophylaktische Medikamentenbehandlungen gehabt haben oder nicht. Chronische Migräne ist definiert als mindestens 15 Kopfschmerztage pro Monat für mehr als 3 Monate, von denen mindestens 8 Tage pro Monat Migräne-Kopfschmerz haben sollen (gemäß ICHD-3). Nur subventioniert, wenn ein Neurologe oder ein Arzt verschrieben wird, der in einer Neurologenklinik oder -klinik / -einheit tätig ist, die auf die Behandlung von Patienten mit chronischer Migräne spezialisiert ist.

Dänemark (<https://www.medicinpriser.dk> Zugriff 09.09.2019):

Das Board of Medicine empfiehlt Erenumab als mögliche Standardtherapie zur Vorbeugung von Migräne bei Patienten mit chronischer Migräne, bei denen in der Vorbeugung mindestens ein blutdrucksenkendes Medikament und ein Antiepileptikum als Alternative zur Behandlung mit Botulinum-Typ-A-Toxin versagt haben.

Das Board of Medicine stellt fest, dass ein angemessener Zusammenhang zwischen den zusätzlichen Kosten und dem klinischen Mehrwert des Arzneimittels für diese Bevölkerung besteht. Das Board of Medicine hat auch die einfachere Verabreichung in Form von subkutanen Injektionen mit Erenumab im Vergleich zu intramuskulären Injektionen bei der Behandlung mit Botulinum-Typ-A-Toxin hervorgehoben.

Das Board of Medicine empfiehlt Erenumab nicht als mögliche Standardtherapie zur Vorbeugung von Migräne bei Patienten mit episodischer Migräne mit einer Migräne von mindestens vier Tagen. Monat unabhängig von einem früheren Behandlungsversagen mit anderen vorbeugenden Behandlungen.

Nach Ansicht der Arzneimittelbehörde besteht kein angemessener Zusammenhang zwischen den zusätzlichen Kosten und dem klinischen Mehrwert, den das Arzneimittel für diese Bevölkerungsgruppe bietet.

Das Board of Medicine empfiehlt Erenumab nicht als mögliche Standardtherapie zur Vorbeugung von Migräne bei Patienten mit chronischer Migräne, bei denen in der Vorbeugung mindestens eines blutdrucksenkenden Arzneimittels und eines Antiepileptikums ein Therapieversagen aufgetreten ist.

Nach Ansicht der Arzneimittelbehörde besteht kein angemessener Zusammenhang zwischen den zusätzlichen Kosten und dem klinischen Mehrwert, den das Arzneimittel für diese Bevölkerungsgruppe bietet.

Die Behandlung mit Erenumab ist pro Tag teurer als Standardbehandlung.

Das Board of Medicine ist der Ansicht, dass kein angemessener Zusammenhang zwischen den zusätzlichen Kosten und dem klinischen Mehrwert des Arzneimittels für die folgenden Bevölkerungsgruppen besteht:

- *Patienten mit episodischer Migräne mit mindestens vier Migränetagen pro Monat unabhängig von einem früheren Behandlungsversagen mit anderen vorbeugenden Behandlungen.*
- *Patienten mit chronischer Migräne, bei denen in früheren vorbeugenden Behandlungen mit mindestens einem blutdrucksenkenden Arzneimittel und einem Antiepileptikum kein Therapieversagen aufgetreten ist.*

Das Board of Medicine ist der Ansicht, dass in der folgenden Population ein angemessener Zusammenhang zwischen den zusätzlichen Kosten und dem klinischen Mehrwert des Arzneimittels besteht:

- *Patienten mit chronischer Migräne, bei denen in früheren vorbeugenden Behandlungen mit mindestens einem blutdrucksenkenden Arzneimittel und einem Antiepileptikum ein Therapieversagen aufgetreten ist.*

Medizinischer Bedarf

Migräne ist eine Erkrankung, welche gehäuft bei Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren auftritt. Die Erkrankung kann mit erheblichen Schmerzen und sonstigen Symptomen einhergehen und kann daher auch die körperliche Funktionsfähigkeit und somit die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen. Eine Differentialdiagnose der Migräne ohne Aura kann schwierig sein, denn die Symptome lassen sich nicht immer eindeutig von **sporadischen episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp unterscheiden**. Es wird zwischen episodischer und chronischer Migräne unterschieden. Der Unterschied zwischen diesen beiden Formen besteht im Wesentlichen in der Häufigkeit der Migränekopfschmerzen pro Monat. Die Definition gem. IHS Classification ICHD-II lautet:

Episodische Migräne: Wiederkehrende Kopfschmerzkrankung, die sich in Attacken von 4 -72 Stunden Dauer an ≤ 15 Tagen/Monat manifestiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mässige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit.

Chronische Migräne: Migränekopfschmerzen, die an ≥ 15 Tage/Monat über ≥ 3 Monate auftreten, ohne dass ein Medikamentenübergebrauch besteht.

Bei einer Migräneerkrankung ist oft eine psychiatrische Komorbidität vorhanden. Bei einer chronischen Migräne manifestiert sich diese meist in der Form einer Depression. Weiter wird die Diagnose durch die Subjektivität der Kriterien einer Migräne stark beeinflusst, es fehlen klar definierte Laborparameter oder Ähnliches zur eindeutigen Diagnosestellung. Für die Therapie der Migräne gibt es insbesondere bei der

frühen Behandlung nach Auftreten der Symptome gut wirksame Medikamente wie Triptane, Antiemetika, NSAR und auch Ergotaminpräparate. Eine Langzeitprophylaxe kann zum Beispiel bei unzureichender Wirkung der verfügbaren Akutmedikation oder weiteren Kriterien der Schweizerischen Kopfwehrgesellschaft angebracht sein.

Die bisher verfügbaren kostengünstigen Substanzen zur Migräneprophylaxe sind aus unterschiedlichen Stoffgruppen und haben ausgeprägte Nebenwirkungsprofile, welche oft zu einem Therapieabbruch führen. Die Wahl der Therapie wird daher von den Komorbiditäten der Patienten beeinflusst. Aus der neuen Substanzklasse der CGRP Inhibitoren sind bisher in der Schweiz Erenumab und Galcanezumab zugelassen, welche limitiert als dritte Therapieoption von der OKP vergütet werden. Fremanezumab ist in derselben Therapielinie wie Erenumab und Galcanezumab einzuordnen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

AJOVY soll in der Therapielandschaft der Migräneprophylaxe gleich wie Aimovig und Emgality positioniert und vergütet werden. Die Packung AJOVY zu 3 Fertigspritzen soll für die ausdrückliche Verschreibung des vierteljährlichen Dosierungsschemas limitiert vergütet werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV für AJOVY 1 Fertigspritze zu 225mg:

Präparat (Wirkstoff)	Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	JTK [Fr.]
AJOVY (Fremanezumab)	225 mg	525.46	12 x 225mg =2700mg	6'305.52
Emgality (Galcanezumab)	120 mg	522.47	12 x 120mg = 1440mg	6'269.64
Aimovig (Erenumab)	70 mg	510.13	12 x 70mg = 840mg	6'121.56
			TQV-Niveau	6'195.60
			TQV-Preis	516.30

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 15. Januar 2020 mit Preisen aus A, D, DK, FI, S, UK.
Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.11/Euro; Fr. 1.27/GBP; Fr. 0.149/DKK; Fr. 0.1051/SEK.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
1 Fertigspritze, Injektionslösung zu 225mg	Fr. 481.54
3 Fertigspritzen, Injektionslösung zu 225mg	Fr. 1'466.76

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Der Preis der Packung zu 3 Fertigspritzen gestaltet sich aus je hälftig gewichtetem TQV und APV und wird auf einen max. linearen Preis herunterkorrigiert,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertigspritze, Injektionslösung zu 225mg	Fr. 498.92	Fr. 589.15
3 Fertigspritzen, Injektionslösung zu 225mg	Fr. 1'496.76	Fr. 1'703.05

- mit einer Limitierung:

„Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Erteilung der Kostengutsprache soll maximal eine Dauer von 12 Monaten abdecken.

Die Diagnosestellung, die Verordnung von AJOVY und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch einen Facharzt FMH der Neurologie erfolgen.

Die Packung AJOVY 3 Fertigspritzen wird lediglich für die explizite Verschreibung des vierteljährlichen Dosierungsschemas vergütet.

AJOVY wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit während mindestens eines Jahres vorbestehender chronischer Migräne (Baseline: Mindestens 15 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate) oder episodischer Migräne (Baseline: Mindestens 8 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate mit Aura oder mit starker Schmerzintensität kombiniert mit starker Übelkeit/Erbrechen oder stark beeinträchtigender Photophobie oder Phonophobie) vergütet, sofern die Patienten auf mindestens zwei prophylaktische Therapien mit einem Betablocker, Kalziumantagonisten oder Antikonvulsivum, die je während mindestens 3 Monaten eingesetzt wurden, unzureichend angesprochen haben oder bei denen alle oben aufgeführten Migräneprophylaktika kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien aufgrund von belegten, klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten. Ein unzureichendes Ansprechen gilt als belegt, wenn nach 3-monatiger Behandlung mit einem Migräneprophylaktikum keine Reduktion der Migränetage um mindestens 50% gegenüber Therapiebeginn erzielt wurde.

Auf Verlangen müssen dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers folgende Dokumente eingereicht werden:

- Dokumentation der Therapiedauer und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z.B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)
- Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapiebeginn mit AJOVY
- Migränetagebuch nach 3, 6 und 12 Monaten der AJOVY Therapie

Kontrolle nach 3 Monaten:

- Die Behandlung mit AJOVY darf basierend auf einer Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 3 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage gegenüber Therapiebeginn mit AJOVY reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.

Kontrolle nach 6 Monaten:

- Die Behandlung mit AJOVY darf basierend auf einer erneuten Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 6 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage gegenüber Therapiebeginn mit AJOVY um mindestens 50% reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.
- Die Reduktion um mindestens 50% der Migränetage ist dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers schriftlich zu melden.

Absetzen der Therapie nach 1 Jahr:

- Spätestens ein Jahr nach Therapiebeginn muss die Therapie abgesetzt werden. Wird 3 Monate nach Absetzen der Therapie die Diagnose einer chronischen Migräne (Kriterien vgl. oben) oder episodischen Migräne (Kriterien vgl. oben) erneut gestellt, kann eine Wiederaufnahme einer AJOVY Therapie mittels erneuter Kostengutsprache für maximal 12 Monate beantragt werden.

Bei unzureichender oder nachlassender Wirksamkeit (definiert nach obenstehenden Kriterien) von AJOVY wird eine Rotation innerhalb der Wirkstoffklassen (CGRP-Rezeptor-Antagonisten, CGRP-Inhibitoren) nicht vergütet.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Die ZulassungsinhaberIn reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf dieser Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch ein. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird AJOVY nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
 - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches hat die ZulassungsinhaberIn neben weiteren Daten, die die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von AJOVY zeigen, die Daten der HALO Langzeitstudie einzureichen sowie die Daten der FINESSE und der PEARL Studie. Die Daten der PEARL Studie sollen nach Möglichkeit nach Schweizer Daten ausgewertet werden und Aufschluss über Therapieabbrüche nach 3, 6 und 12 Monaten sowie auch der Patientenzahlen zur Wiederaufnahme der Therapie nach 15 Monaten entsprechend den Kriterien der Limitierung geben. Das BAG behält sich vor im Rahmen des Neuaufnahmegesuches nach Befristung Daten zu den Therapieabbrüchen und zur Wiederaufnahme der Therapie nach 15 Monaten von grossen Versicherern zu generieren.
 - Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von AJOVY anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des

Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird AJOVY per 31.01.2021 aus der SL gestrichen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2022.