



(21707) AJOVY, Teva Pharma AG

Neuaufnahme nach Befristung und Erweiterung der Limitierung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2024

1 Zulassung Swissmedic

AJOVY wurde von Swissmedic per 6. Dezember 2019 mit der Fertigspritze und per 31. Juli 2020 mit dem Fertigen 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:

Wirkmechanismus (gemäss Fachinformation)

Fremanezumab ist ein aus murinen Vorläuferzellen gewonnener humanisierter monoklonaler gG2Δa/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. Der genaue Wirkungsmechanismus von Fremanezumab bei der Prävention von Migräneattacken ist nicht bekannt, es wird angenommen, dass die Migräneprävention durch die bewirkte Modulierung des Trigeminussystems vermittelt wird. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls nachweislich signifikant an und kehrt mit nachlassendem Kopfschmerz auf Normalwerte zurück.

Standard of Care

Migräne ist eine Erkrankung, in deren Mittelpunkt starke Kopfschmerzen stehen. Diese sind normalerweise verbunden mit Übelkeit und/oder Licht- und Geräuschempfindlichkeit. 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:

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.

Es wird zwischen akuten und prophylaktischen Therapien unterschieden. Folgende Therapien können zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt werden:

Wirkstoff	Zulassung Kopfschmerz	Vergütung	Kopfschmerzart
Antidepressiva			
Amitryptilin	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Duloxetin	Nein	Nein	-
Venlafaxin	Nein	Nein	-
Antikonvulsiva			
Lamotrigin	Nein	Nein	-
Topiramate	Ja	Ja	Migräneprophylaxe, Akuttherapie nicht untersucht
Valproat	Nein	Nein	-
Betablocker und blutdrucksenkende Medikamente			
Bisoprolol	Nein	Nein	-
Candesartan	Nein	Nein	-
Lisinopril	Nein	Nein	-
Metoprolol	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Propranolol	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
CGRP-Antikörper			
Erenumab	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Fremanezumab	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Galcanezumab	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Eptinezumab	Ja	Ja	Migräneprophylaxe
Rimegepant	Ja	Nein	Migräneprophylaxe und Akuttherapie
Kalziumantagonisten			
Flunarizin	Ja	Ja	Migräneprophylaxe

Standard of Care

Studienlage

Berücksichtigte Studien Ersteinreichung (2019):

- **(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.
- **(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.
- **(FOCUS)** - Ferrari MD et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet. 2019 Aug 16. pii: S0140-736(19)31946-4.

Berücksichtigte Studien NA nach Befristung (2021)

- **(HALO LTS)** - Goadsby P. (2020). Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. Neurology 2020, 95 (18), 2487-2499.
- **(FOCUS OLE)** - Ashina M. (2020). Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medication during the open-label period of the phase 3b FOCUS study. Poster presented at the 2020 AHS Virtual Annual Meeting.
Für die Focus OLE Studie liegt dem BAG nun die publizierte Studie vor:

Ashina et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain* 22, 68 (2021). <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01279-7>

- **(Post hoc analysis from HALO CM study)** - Lipton et al. (2020). Reversion from chronic migraine to episodic migraine in patients treated with fremanezumab: Post hoc analysis from HALO CM study. *Headache* 2020, 0: 1-10.

Auf diese Studien wird nachfolgend nicht weiter eingegangen, sofern keine grundlegenden Änderungen vorgekommen sind.

Beurteilung der Wirksamkeit 2021:

«Die drei im Rahmen der Erstzulassung eingereichten Phase-3-Studien (HALO CM, HALO EM und FOCUS) haben die Wirksamkeit von AJOVY bei Patienten mit chronischer oder episodischer Migräne über einen Zeitraum von drei Monaten belegt.

Die in diesem Dossier (ref. Dossier AJOVY NA nach Befristung 2021) vorgelegten neuen Daten (vor allem HALO LTS) liefern Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von Fremanezumab bei Anwendung über weitere 12 Monate.

Bisher fehlen direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Antikörpern, die auf CGRP oder gegen alte Moleküle wirken, die zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden.

Studie 1 – Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study – Straube et. al. *J Headache Pain* 24, 59 (2023). <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01593-2>

Design	Finesse ist eine laufende, 49-monatige, multizentrische, prospektive, nicht- interventionelle Beobachtungsstudie in zwei Ländern (Deutschland, Österreich) zur Beschreibung der Ergebnisse der Fremanezumab-Behandlung in der real-world klinischen Praxis. In dieser Subgruppenanalyse wurden Daten zur dokumentierten Wirksamkeit über einen Zeitraum von 3 Monaten nach der ersten Dosis von Fremanezumab bei Switch-Patienten vorgestellt.
Intervention	Die Patienten wurden gemäß der Fachinformation mit Fremanezumab in einer Dosierung von monatlich 225 mg oder vierteljährlich 675 mg behandelt, wobei die erste Dosis innerhalb von drei Monaten nach Studieneinschluss verabreicht wurde. Gemäß dem Beobachtungsplan könnten bis zu 30 % der eingeschlossenen Patienten zuvor mit anderen Medikamenten gegen den CGRP-Weg behandelt worden sein.
Einschlusskriterien	<p>Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit EM oder CM - gemäss den Kriterien der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage - und einem ausgefüllten Kopfschmerztagebuch für mindestens 21 Tage in den 28 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Fremanezumab konnten eingeschlossen werden.</p> <p>Das Kopfschmerztagebuch erfasst neben anderen Variablen die MMDs und die akute Einnahme von Migränemedikamenten.</p> <p>Die nicht migränebedingten Kopfschmerzen und die migränebedingte Behinderung wurden mit dem Migraine Disability Assessment (MIDAS) und dem sechs Punkte umfassenden Headache Impact Test (HIT-6) entsprechend der lokalen klinischen Routine gemessen.</p> <p>In diese Analyse wurden 153 Migränepatienten einbezogen, die vor Beginn der Behandlung mit Fremanezumab mit einem mAb gegen den CGRP-Signalweg behandelt worden waren.</p> <p>Sämtliche Patienten (100%) hatten eine Vorgeschichte von herkömmlichen Migräneprophylaktika (Antikonvulsiva: 94,1% der Patienten, Antidepressiva: 92,2% und Betablocker: 86.3% der Patienten).</p> <p>Zu den vorhergehenden mAbs gegen den CGRP-Signalweg gehörten Galcanezumab bei 16 (10,5 %) der Switchpatienten und Erenumab bei 145 Patienten (94,8 %; 70 mg bei</p>

	<p>60,8 % und 140 mg bei 71,9 %; ein einzelner Patient konnte mit beiden Dosierungen behandelt werden).</p> <p>Acht dieser Wechselpatienten hatten vor Beginn der Behandlung mit Fremanezumab auf beide mAbs (Erenumab und Galcanezumab) nicht angesprochen.</p>
Primärer Endpunkt	<p>Primärer Endpunkt ist der Anteil der Patienten mit einer Verringerung der MMDs um $\geq 50\%$.</p> <p>Nach drei Monaten erreichten 42,8 % der Patienten eine 50-prozentige Senkung der MMD (n = 138, fehlende Daten wurden aus der Analyse ausgeschlossen (n = 15)), wobei die Ansprechrate bei EM-Patienten (48,0 %) höher war als bei Patienten mit CM (36,5%). Die MMD sanken von $13,6 \pm 6,5$ zu Studienbeginn auf $7,2 \pm 5,5$ nach 3 Monaten ($p < 0,0001$).</p> <p>Zwei der acht Patienten (25,0 %), die zuvor auf beide mAbs gegen den CGRP-Signalweg nicht angesprochen hatten, sprachen auf die Fremanezumab-Therapie an ($\geq 50\%$). Zwei Patienten, die von Galcanezumab auf Fremanezumab umgestellt wurden, zeigten ein Ansprechen von $\geq 50\%$ (2/8, 25%).</p>
Sekundäre Endpunkte	<p>Zu den sekundären Zielen gehören Messungen der Wirksamkeit von Fremanezumab, wie z. B. Veränderungen der durchschnittlichen monatlichen Anzahl von Migränetagen, Behinderungs-Scores (MIDAS, HIT-6), die Verwendung begleitender akuter Migräne-Medikamente sowie die Therapietreue und -persistenz der Patienten bei der Behandlung mit Fremanezumab.</p> <p>Es wurde eine klinisch relevante Verbesserung der von den Patienten gemeldeten Ergebnisse (MIDAS, HIT-6) sowie eine Verringerung der Anzahl der monatlichen Durchschnittstage, an denen gleichzeitig akute Migränemedikamente eingenommen wurden, erreicht.</p>

Weitere von der Zulassungsinhaberin präsentierte Daten

Interim Real-World-Data of the Observational FINESSE Study

<https://doi.org/10.1212/WNL.000000000020583>

Diese Studie begann 2019 und wird aktuell in Deutschland und Österreich durchgeführt. Es handelt sich um eine ongoing, nicht-interventionelle Studie, in der die Daten von 926 Patienten analysiert wurden.

Der primäre Endpunkt ist der Anteil der Patienten, die eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der durchschnittlichen Anzahl von MMD (monthly migraine days) während der 6 Monate nach der ersten Dosis von Fremanezumab erreichten.

Barbanti et al. Early and sustained efficacy of fremanezumab over 24-weeks in migraine patients with multiple preventive treatment failures: the multicenter, prospective, real-life FRIEND2 study. J Headache Pain 24, 30 (2023). <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01561-w>

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie an 28 Kopfschmerzzentren mit konsekutiven Patienten, die von HFEM (High-Frequency EM) oder CM betroffen sind und bei denen mehrere präventive Behandlungen fehlgeschlagen sind und die über einen Zeitraum von ≥ 24 Wochen subkutanes Fremanezumab (225 mg monatlich/675 mg vierteljährlich) erhalten haben.

Primärer Endpunkt war die Veränderung der monatlichen Migränetage (MMDs) bei HFEM und der monatlichen Kopfschmerztage (MHDs) bei CM in den Wochen 21-24 im Vergleich zum Ausgangswert. Fremanezumab reduzierte die MMD bei HFEM ($-6,9 \pm 3,6$, $p < 0,001$) und die MHD bei CM ($-14,2 \pm 7,6$, $p < 0,001$) in Woche 21-24 im Vergleich zum Ausgangswert.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die Veränderungen bei der monatlichen Analgetikaeinnahme, bei den Ansprechraten von $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% sowie die Veränderung der NRS Werte im gleichen Zeitraum.

Fremanezumab erwies sich als wirksam ($p < 0,001$) bei der Verringerung des NRS-Scores ($-3,4 \pm 2,3$; $-2,7 \pm 2,3$), der monatlichen Analgetikaeinnahme ($-8,0 \pm 3,5$; $-15,1 \pm 10,9$). Der Anteil der $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% Responder lag bei HFEM bei 75,0, 30,8 und 9,6 %, bei CM bei 72,9, 44,8 und 1 %.

Eine Remission von CM zu episodischer Migräne und von Medikamentenübergebrauch zu keinem Medikamentenübergebrauch trat bei 83,3 bzw. 75% der Patienten in Woche 24 ein (80 bzw. 71,4% in Woche 4).

Weitere RWE-Studien:

Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. – Driessen et al. J Headache Pain 23, 56 (2022). <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01415-x>

fasst die Resultate einer in den USA durchgeführten retrospektiven Studie basierend auf elektronischen Krankengeschichten zusammen. 421 Ärzte mit 1003 Migränepatienten nahmen an der Studie teil und es wurden die MMD, MHD sowie MIDAS- und HIT-6-Werte über 6 Monate analysiert.

Für die EM-Patienten betrug die MMD-Reduktion -7.7 (77%) und für die CM-Patienten -10.1 (68.7%) nach 6 Monaten. Der Anteil Patienten mit einer $\geq 50\%$ Reduktion MMD wurde von 31.6% (EM-Patienten, Monat 1) und 32.1% (CM-Patienten, Monat 1) auf 75.8% (EM-Patienten, Monat 6) und 76.3% (CM-Patienten, Monat 6) erhöht.

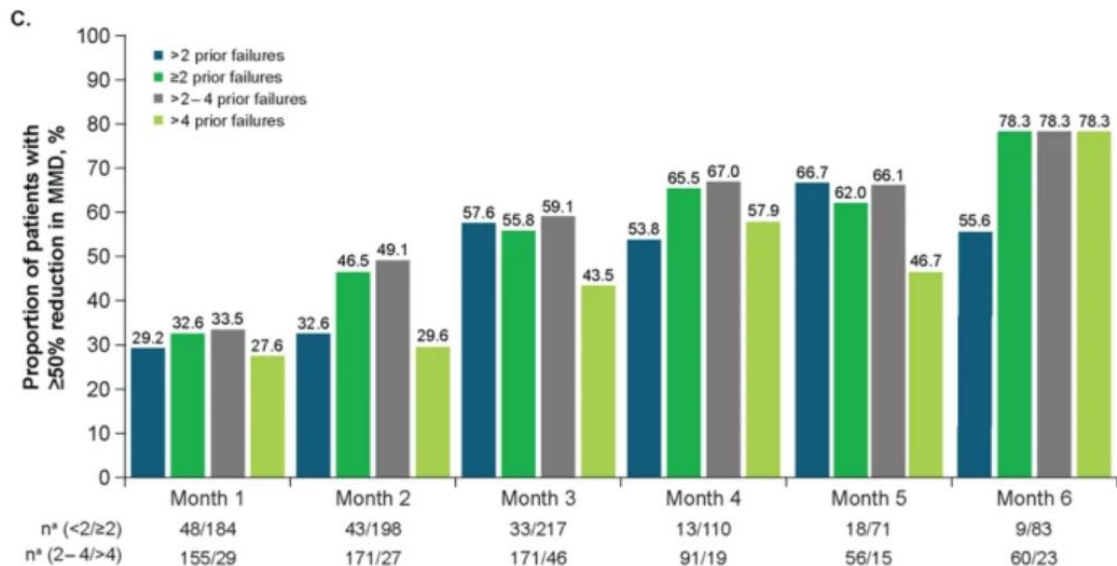
Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study – Driessen et al. J Headache Pain 23, 47 (2022). <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01411-1>

Die Zulassungsinhaberin bezieht sich auf die Subgruppenanalyse dieser Studie, die die Wirksamkeit von Fremanezumab bei schwierig behandelbaren Migräne-Patienten evaluierte. Die Subgruppen wurden unterteilt nach Dosierungsschema (vierteljährliche oder monatliche Fremanezumab-Dosierung) und nach der Anzahl der vorangegangenen Fehlschläge bei der präventiven Behandlung (< 2 , ≥ 2 , 2 bis 4 und > 4 Behandlungsabbrüche).

Insgesamt 9,8% (98/1003) der Patienten hatten zuvor eine andere Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper gegen den CGRP-Signalweg erhalten.

Bei den Subgruppen wurden 381 (38,0 %) und 622 (62,0 %) Patienten mit vierteljährlich bzw. monatlich mit Fremanezumab behandelt. Bei insgesamt 171 (17,0%), 832 (83,0%), 689 (68,7%) und 143 (14,3%) Patienten hatten < 2 , ≥ 2 , 2 bis 4 bzw. > 4 vorherige präventive Behandlung versagt.

Die Stichprobengröße der Untergruppen basierte nicht auf statistischen Überlegungen. Eine Stichprobe von 1000 Patientenakten wurde angestrebt, um eine ausreichende Stichprobengröße in den Untergruppen zu gewährleisten, um eine Verringerung der mittleren Anzahl von MMD und MHD zu entdecken, die vergleichbar war mit denen in der der FOCUS-Studie, unter der Annahme einer Aussagekraft von 80 % und einer Fehlerquote von 5 % Typ 1 Error.



Die Mittlere (prozentuale) Verringerung der MMD im Vergleich zum Ausgangswert in der Untergruppe < 2 vorangegangene Misserfolge stieg von - 2,9 (27,6%) in Monat 1 auf - 7,8 (74,3%) in Monat 6, und die mittlere (prozentuale) Verringerung der MMD im Vergleich zum Ausgangswert für die Untergruppe mit ≥ 2 vorherigen Misserfolgen waren - 5,1 (38,6%) in Monat 1 Monat 1 und - 9,4 (71,2%) in Monat 6

Eine Auswertung dazu, wie viele Patienten dieser Subgruppeanalyse bereit eine Behandlung mit einem CGRP-Inhibitor erhalten haben und der Wirkung mit einer Folgetherapie mit Fremanezumab, liegt nicht vor.

Sicherheit / Verträglichkeit

Beurteilung der Sicherheit/Verträglichkeit 2021:

«Die Behandlung mit Fremanezumab 225 mg 1x/Monat und 675 mg einmal alle 3 Monate zeigte in den verschiedenen durchgeführten Studien (HALO CM, HALO EM und FOCUS) bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ein günstiges Sicherheitsprofil. Die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Wirkungen waren in allen Phase-3-Studien niedrig.

Das in der HALO-LTS-Studie beobachtete Sicherheitsprofil stimmt mit dem Sicherheitsprofil überein, das in den zulassungsrelevanten Phase-3-Studien (HALO CM, HALO EM und FOCUS) beobachtet wurde, und bestätigt das günstige Sicherheitsprofil.

Zu beachten ist, dass Patienten mit kardiovaskulärem Risiko von den durchgeführten klinischen Studien ausgeschlossen waren. Derzeit kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Fremanezumab, schwere unerwünschte Wirkungen auf das Herz verursacht, wie einige Daten vermuten lassen. Weil CGRP-Rezeptoren sowohl peripher als auch zentral allgegenwärtig sind, können langfristige unerwünschte Wirkungen nicht ausgeschlossen werden.»

Medizinische Leitlinien

European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update

Table 9 Summary of the expert consensus statements

Question	Statement
1. When should treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway be offered to individuals with migraine?	In individuals with migraine who require preventive treatment, we suggest monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway to be included as a first line treatment option.
2. How should other preventive treatments be managed when using monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in individuals with migraine?	In individuals with episodic or chronic migraine there is insufficient evidence to make suggestions regarding the combination of monoclonal antibodies targeting the CGRP with other preventatives to improve migraine clinical outcomes
3. When should treatment efficacy in individuals with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be firstly evaluated?	In individuals with episodic or chronic migraine who start a new treatment with one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway we suggest evaluating efficacy after a minimum of 3 consecutive months on treatment
4. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be paused in individuals with migraine?	In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal.
5. Should individuals with migraine and medication overuse offered treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?	In individuals with migraine and medication overuse, we suggest offering monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway.
6. In individuals with migraine who are non-responders to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, is switching to a different antibody an option?	In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may be an option.
7. In which individuals with migraine is caution suggested when considering treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?	We suggest avoiding monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in pregnant or nursing women. We suggest caution and decision on a case-by-case basis in the presence of vascular disease or risk factors and Raynaud phenomenon. We suggest caution in erenumab use in individuals with migraine with history of severe constipation.

SIGN 155, Pharmacological management of migraine - A national clinical guideline First, published February 2018 Revised March 2023

Fremanezumab, galcanezumab and eptinezumab are accepted by the SMC for use in Scotland for patients with episodic or chronic migraine (at least four headaches per month) who have had prior failure on at least three or more migraine preventative treatments. Erenumab is accepted for use with the same conditions for patients with chronic migraine, but not episodic, following economic analysis

- Erenumab, fremanezumab, galcanezumab and eptinezumab are recommended for the prophylactic treatment of patients with chronic migraine where medication overuse has been addressed and patients have not benefitted from appropriate trials of three or more oral migraine prophylactic treatments.
- Fremanezumab, galcanezumab and eptinezumab can be considered for the prophylactic treatment of patients with episodic migraine where medication overuse has been addressed and patients have not benefitted from appropriate trials of three or more oral migraine prophylactic treatments.
- Use of CGRP monoclonal antibodies should only be initiated following consultation with a neurologist or headache specialist.
- There should be careful consideration of potential risks and benefits to patients at high risk of ischaemic cardiovascular disease before prescribing CGRP monoclonal antibodies.
- Use of CGRP monoclonal antibodies should be avoided during pregnancy and breastfeeding. A washout period of 6 months is advised before trying for a pregnancy.
- Medication overuse headache should be addressed before treatment with CGRPs (see section 5). However, in patients where treatment of MOH has been unsuccessful, CGRP monoclonal antibodies should still be considered.

There are very limited data, in two small case series, describing outcomes of switching to a second CGRP monoclonal antibody if the first is ineffective. Further evidence is needed before a recommendation can be made

Andree et al. 2021. Therapieempfehlungen für primäre Kopfschmerzen. Schweizerische Kopfwehgesellschaft 2023, Auflage 11

Es werden Antidepressiva, Antikonvulsiva, Betablocker und blutdrucksenkende Medikamente, sc CGRP-monoklonale Antikörper (Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab), Kalziumantagonisten,

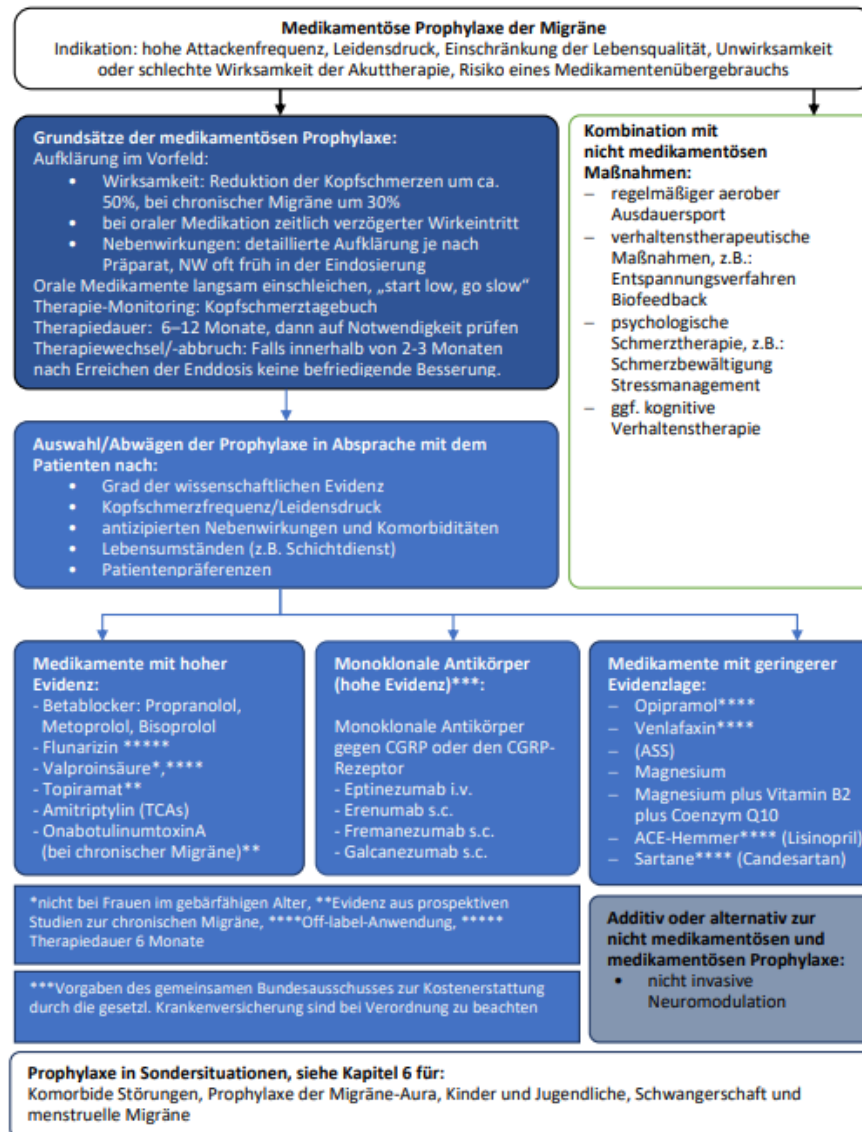
sowie natürliche Substanzen wie Magnesium oder Botulinum-Toxin Typ für die chronische Migräne ohne Angabe von Prioritäten empfohlen.

Antidepressiva		pro Tag
Amitriptylin*		50-150mg
Duloxetin		30-60mg
Venlafaxin		75-150mg
Antikonvulsiva		
Lamotrigin		25-200mg
Topiramal*		25-100mg
Cave: kognitive Nebenwirkungen, Nierensteine, Parästhesien, Sehstörungen, Depression		
Valproat		500-1500mg
Cave: kontraindiziert im gebärfähigen Alter, Lebertoxizität		
Betablocker und blutdrucksenkende Medikamente		
Bisoprolol		5-10mg
Candesartan		8-16mg
Lisinopril		20mg
Metoprolol*		50-200mg
Propranolol*		40-240mg
CGRP-Antikörper		
Erenumab*		70-140mg
Fremanezumab*		225mg monatlich oder 675mg dreimonatlich
Galcanezumab*		120mg
Kalziumantagonisten		
Flunarizin*		5-10mg
Cave: Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Depression, Parkinson-Syndrom		
Natürliche Substanzen		
Magnesium		20-25mmol
Coenzym Q10		3x100mg
Riboflavin (Vitamin B2)		400mg
Weitere		
Botulinum Toxin Typ A		155E
Cave: Evidenz für chronische Migräne		

* in der Schweiz zugelassen zur Migränebehandlung

Die AWMF S1-Guideline «Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne» (Registernummer 030/057, vollständig überarbeitet 18. Oktober 2022) bildet folgendes Behandlungsschema zur Prophylaxe der Migräne ab:

Abbildung 2. Medikamentöse Prophylaxe der Migräne



Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Prophylaxe der episodischen Migräne

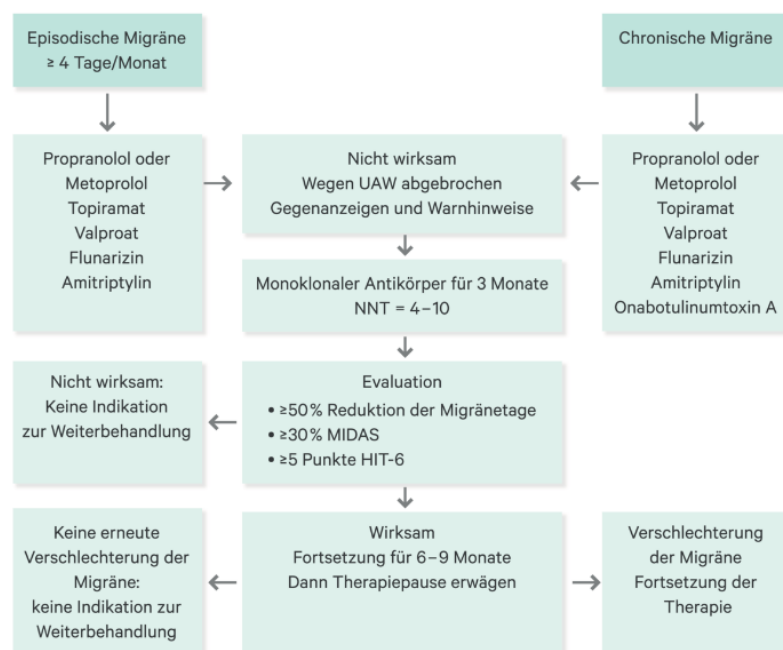
- Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) oder gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) sind in der prophylaktischen Therapie der episodischen Migräne einer Behandlung mit Placebo überlegen
- Ein direkter Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht möglich.
- Hinsichtlich der Kostenerstattung durch die GKV wurde vom G-BA für **Fremanezumab** und Galcanezumab ein beträchtlicher Zusatznutzen für erwachsene Patienten nur festgestellt, wenn diese auf keine der genannten medikamentösen Therapien mit den Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin (und bei der chronischen Migräne OnabotulinumtoxinA) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. (..)
- Bei der episodischen Migräne ist ein Therapieerfolg definiert als eine Reduzierung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage um 50 % oder mehr im Vergleich zur Vorbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten. Bei der chronischen Migräne gilt eine Reduktion von 30 % oder mehr. Eine Dokumentation mit einem analogen oder digitalen Kopfschmerzkalender wird empfohlen.

- Alternative klinisch akzeptable Kriterien sind signifikante Verbesserungen von validierten, migrenespezifischen, patientenbezogenen Outcome-Messungen wie eine 30 %ige Reduzierung des MIDAS-Scores für diejenigen mit Basiswerten über 20 oder eine Reduzierung der Punktzahl beim 6-Punkte-Headache-Impact-Test (HIT-6) um mindestens 5 Punkte.
- Bei fehlendem Ansprechen auf einen monoklonalen Antikörper kann ein Wechsel auf einen anderen monoklonalen Antikörper erwogen werden. Hierbei sind die Unterschiede in der Erstattungsfähigkeit hinsichtlich der Vortherapien zu berücksichtigen.

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie – Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor - Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hat in Kooperation mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) 2019 schreibt:

7.) Ist es sinnvoll, bei Nichtansprechen der Therapie mit einem CGRP-Antagonisten auf einen CGRP-Rezeptorantagonisten zu wechseln und umgekehrt?

Zu dieser Frage gibt es keine Daten aus den randomisierten Studien oder Registern. Der Versuch einer Therapieumstellung scheint gerechtfertigt.



Flussdiagramm: Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegen weiterhin keine direkten Vergleichsstudien vor, mit anderen Arzneimitteln, die zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden. Alle Studien mit AJOVY waren placebokontrolliert oder unkontrolliert.

Der HTA-Bericht mit dem Titel «Calcitonin gene-related peptide antagonists for the prevention of migraine», der am 22. September 2023 auf der Homepage des BAG publiziert wurde hält fest:

«CGRP antagonists showed significantly fewer MMDs, significantly more patients with a response rate of >50% and significant improvements in the MSQ compared to placebo, irrespective of dose and with minimal side effects.»

«In this HTA, no evidence was identified to answer the research questions relating to whether switching from one CGRP antagonist to another is effective/efficacious in patients who previously experienced inadequate treatment using a different CGRP antagonist. Similarly, as the NICE reports on erenumab and galcanezumab found, this question could not be assessed due to the lack of clinical evidence.»

“The cost-effectiveness of CGRP antagonists versus BSC ranged from Swiss francs (CHF) 134,152 to CHF 318,982 per QALY gained over an analysis period of 1 year among episodic migraine patients, and CHF 53,067 to CHF 84,033 per QALY gained among chronic migraine patients. CGRP antagonists appear to be more cost-effective among chronic migraine patients. Analyses were also conducted at 5 and 10 years. These results are similar to existing analyses of models submitted to the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) for reimbursement.”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Es wurden keine grundlegend neuen Daten betreffend der Wirksamkeit eingereicht. Es liegen weiterhin keine direktvergleichenden Studien mit anderen Arzneimitteln, die zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden, vor.

Aussagekräftige Daten aus kontrollierten, direktvergleichenden Studien für eine Wechsel zwischen den CGRP-Antagonisten liegen nicht vor.

Ein HTA-Bericht mit dem Titel «Calcitonin gene-related peptide antagonists for the prevention of migraine» liegt vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Beim Neuaufnahmegesuch nach Befristung im Jahr 2021 wurde das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt erachtet.

Zur Zweckmässigkeit wurde festgehalten:

«AJOVY positioniert sich in der Migräneprophylaxe auf der gleichen Ebene wie AIMOVIG und EMGALITY.

Die Packung mit drei vorgefüllten Spritzen von AJOVY darf jedoch nur im Rahmen der vierteljährlichen Verabreichung verwendet werden.»

Nachfolgend werden nur die Abschnitte ergänzt, die neu sind oder sich seit der Bearbeitung des Gesuches im Jahr 2021 verändert haben.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, EMA, FDA: keine Neuerungen oder Änderungen seit der Aufnahme und Überprüfung von AJOVY im 2020 und 2021

Beurteilung durch ausländische Institute

NICE (published 2.2.2022)

Fremanezumab is recommended as an option for preventing migraine in adults, only if:

- they have 4 or more migraine days a month
- at least 3 preventive drug treatments have failed and
- the company provides it according to the commercial arrangement.

Stop fremanezumab after 12 weeks of treatment if:

- in episodic migraine (fewer than 15 headache days a month), the frequency does not reduce by at least 50%
- in chronic migraine (15 headache days a month or more with at least 8 of those having features of migraine), the frequency does not reduce by at least 30%.

SMC (published 13.1.2020)

fremanezumab (Ajovy®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: For prophylaxis of migraine in adults who have at least four migraine days per month.

SMC restriction: for the treatment of patients with chronic and episodic migraine who have had prior failure on three or more migraine preventive treatments.

Three phase III studies demonstrated superiority of fremanezumab over placebo in reducing the number of monthly migraine days in patients with chronic and episodic migraine.

HAS (mis en ligne le 04 oct. 2022)

La Commission considère que AJOVY (frémanezumab) reste une option médicamenteuse chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois après échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

Les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier la place dans la stratégie thérapeutique de AJOVY (frémanezumab) précédemment établie par la Commission dans son avis d'inscription du 16 septembre 2020. (..)

Service médical rendu désormais important (auparavant il était modéré) dans l'indication précitée. (..)

La Commission considère que AJOVY (frémanezumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire (patients ayant eu une maladie cardiovasculaire ou une ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).

Australien (TGA):

Ajovy (fremanezumab) was approved for the following therapeutic use: Ajovy is indicated for the preventive treatment of migraine in adults.

IQWiG/G-BA, TLV: keine Neuerungen oder Änderungen

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin reicht ein Expertengutachten ein.

Das Gutachten legt die Sicht der Expert/-innen zur Notwendigkeit der Anpassung der Limitierung von AJOVY dar.

«Die vorgeschlagenen Anpassungen dienen in erster Linie dem Wohle der Patienten, gleichen aber auch die gängige neurologische Praxis in der Schweiz, an die aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisse an, mit dem besten ethischen und letztlich auch wirtschaftlichen Nutzen für alle Beteiligten.»

Medizinischer Bedarf

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 und NSAR. Ungefähr 1/3 der Migräniker sprechen jedoch nicht auf eine Behandlung mit Triptanen an, haben wiederkehrende Schmerzen oder berichten über Nebenwirkungen. Zudem könne ungefähr 13% der Migräniker aufgrund von kardiovaskulären Risiken, bei denen Triptane kontraindiziert sind, nicht von einer Triptantherapie profitieren. Bei Triptanen besteht das Risiko

eines Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerzes (MÜKS). Es besteht daher ein medizinischer Bedarf einer Therapiealternative für diese Patienten.

Eine Langzeitprophylaxe kann zum Beispiel bei unzureichender Wirkung der verfügbaren Akutmedikation oder weiteren Kriterien (siehe unter Leitlinien aufgeführte Kriterien der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft) angebracht sein.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

zu Preisen von:

	FAP	PP
Injektionslösung 225 mg/1.5 ml, 1 Fertigspritze	Fr. 405.97	Fr. 457.95
Injektionslösung 225 mg/1.5 ml, 3 Fertigspritze	Fr. 1'217.90	Fr. 1'340.95
Injektionslösung 225 mg/1.5 ml, 1 Fertipen	Fr. 405.97	Fr. 457.95

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Juli 2027

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

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 oder Amitriptylin, die je während mindestens 3 Monaten eingesetzt wurden, unzureichend angesprochen haben oder bei denen alle oben aufgeführten Migräneprophylaktika (mit Ausnahme von Kalziumantagonisten) kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien (mit Ausnahme von Kalziumantagonisten) 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 vor der Behandlung mit AJOVY und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z.B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)*
- *Vor Therapiebeginn: Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapie mit AJOVY*
- *Nach Therapiebeginn: 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 pro Monat gegenüber dem Durchschnittswert für die 3 Monate vor 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 pro Monat gegenüber dem Durchschnittswert für die 3 Monate vor 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 Krankenkassenchefers schriftlich zu melden.*

Falls eine Therapie mit AJOVY nach 3 oder 6 Monaten infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden muss, werden sämtliche weitere Behandlungsversuche mit AJOVY oder mit einem anderen CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. einem CGRP-Inhibitoren (unabhängig vom Verabreichungsweg) nicht mehr erstattet.

Absetzen der Therapie nach 1 Jahr:

- Spätestens ein Jahr nach Therapiebeginn muss die Therapie abgesetzt werden. Erleidet der/die Patient(in) innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie einen Rückfall (mindestens 8 Migränetage in 30 Tagen), kann eine Wiederaufnahme einer CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitoren Therapie (unabhängig vom Verabreichungsweg) mittels erneuter Kostengutsprache für 12 Monate beantragt werden. Tritt der Rückfall nach 6 Monaten auf, muss der/die Patient(in) erneut die Kriterien wie bei der ersten Verschreibung erfüllen.*

Nach dem 2. Therapiejahr und in den Folgejahren:

- Sowohl nach dem 2. Therapiejahr und in den Folgejahren muss eine Therapiepause wie oben angegeben eingehalten werden. Danach kann der/die Patient(in) die Therapie mit CGRP-Rezeptor-Antagonisten od. CGRP-Inhibitoren (unabhängig vom Verabreichungsweg) wieder aufnehmen, wenn er/sie die Kriterien erneut erfüllt. Dies kann solange fortgesetzt werden, wie die Therapie noch notwendig und wirksam ist.”*
- mit folgender Auflage:
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung d.h. bis zum 7. Termin 2025 der EAK die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2027.