

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab

Vom 19. September 2019

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Galcanezumab ist der 1. April 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. März 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Galcanezumab (Emgality®) gemäß Fachinformation

Emgality® ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

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

² Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

³ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Galcanezumab die Wirkstoffe Amitriptylin, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol und Topiramat, die Antikörper Erenumab und Fremanezumab sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen.
- zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Zur Prophylaxe der Migräne liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Antikörper Erenumab vor (Beschluss vom 2. Mai 2019).

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

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

Mit Erenumab und Fremanezumab sind zwei weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde für Erenumab in den Patientenpopulationen a) und b) jeweils kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und in Patientenpopulation c) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC festgestellt. Die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung für Fremanezumab steht hingegen noch aus. Da der Stellenwert der Antikörper aufgrund der erst kurzen Marktverfügbarkeit derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann,

stellen die Antikörper zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

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

In der Gesamtschau werden für unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie jeweils als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen erachtet.

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

Mit Beschluss vom 16. September 2010 ist Valproinsäure zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter zu Lasten der GKV verordnungsfähig (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten). Dabei soll Valproinsäure nur bei Erwachsenen mit Migräne, mit oder ohne Aura, eingesetzt werden, bei denen eine Migräneprophylaxe indiziert ist, wenn eine Therapie mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder wegen Kontraindikationen nicht initiiert werden konnte. In der chronischen Migräne wäre daher Valproinsäure erst dann in Erwägung zu ziehen, wenn eine Behandlung mit allen anderen zugelassenen Arzneimitteln, also auch Clostridium botulinum Toxin Typ A, nicht erfolgreich oder kontraindiziert war.

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

Insgesamt kommen sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht regelhaft für alle Patienten infrage.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

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

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, 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, Topiramamat, 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 Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab bei erwachsenen Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, werden die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN herangezogen. In die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden Erwachsene mit episodischer Migräne und in die Studie REGAIN Erwachsene mit chronischer Migräne eingeschlossen.

Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (episodische Migräne)

Bei den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 handelt es sich jeweils um eine randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudie, in denen Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC über einen Zeitraum von 6 Monaten verglichen wurde. Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter episodischer Migräne gemäß ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition). Zudem mussten die Patienten innerhalb der letzten 3 Monate durchschnittlich 4 bis 14 Migränetage/Monat und ≥ 2 Migräneattacken/Monat gehabt haben. Es wurden Erwachsene mit und ohne vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxe eingeschlossen. Patienten, bei denen 3 oder mehr Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Im Rahmen einer medikamentösen Vortherapie waren folgende Wirkstoffe erlaubt: Die Antiepileptika Divalproex-Natrium, Natriumvalproat und Topiramat sowie die Betablocker Metoprolol, Propranolol, Timolol, Atenolol und Nadolol, die Antidepressiva Amitriptylin und Venlafaxin sowie Botulinumtoxin A oder B. Ausschließlich zur Prophylaxe menstruationsassoziiierter Migräne waren die Triptane Frovatriptan, Naratriptan und Zolmitriptan erlaubt. Eine angemessene Dosierung war definiert als die jeweils höchste tolerierte Dosis eines Wirkstoffs für ≥ 2 Monate. Ein fehlendes Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeit wurde nicht als Therapieversagen angesehen.

Insgesamt wurden 862 Patienten in die Studie EVOLVE-1 und 922 Patienten in die Studie EVOLVE-2 im Zuteilungsverhältnis 1:1:2 randomisiert einer Behandlung mit Galcanezumab (120 mg bzw. 240 mg) oder Placebo zugeteilt. Von den Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, waren 213 (EVOLVE-1) bzw. 231 (EVOLVE-2) dem relevanten Galcanezumab-Behandlungsarm (120 mg) und 433 (EVOLVE-1) bzw. 461 (EVOLVE-2) dem Placeboarm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach der in der Baselinephase ermittelten Migränehäufigkeit (< 8 Migränetage/Monat vs. ≥ 8 Migränetage/Monat) sowie der geografischen Region. Während die Studie EVOLVE-1 ausschließlich in den USA, Kanada und Puerto Rico durchgeführt wurde, hatte die Studie EVOLVE-2 unter anderem auch Studienzentren in Europa.

Die Gabe von Galcanezumab erfolgte im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation subkutan. Zusätzlich durften die Patienten Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke anwenden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über die 6 Monate der doppelblinden Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studie REGAIN (chronische Migräne)

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudie, in der Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC über einen Zeitraum von 3 Monaten verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit chronischer Migräne gemäß ICHD-3. Danach ist eine chronische Migräne definiert als Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen pro Monat für einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten, wobei der Kopfschmerz an mindestens 8 Tagen die Kriterien für eine Migräne erfüllen muss. Für einen Studieneinschluss mussten die Patienten zudem innerhalb der letzten 3 Monate sowie in der Baselinephase jeweils ≥ 1 kopfschmerzfreen Kalendertag pro Monat gehabt haben. Patienten, die ≥ 2 Monate vor Beginn der Baselinephase eine medikamentöse Migräneprophylaxe mit Topiramat oder Propranolol in einer stabilen Dosierung erhielten, durften diese Behandlung parallel zur Studienmedikation weiterführen. Dies betraf ca. 14 % der Patienten der Studie. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patienten mit Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz in der Baselinephase.

Insgesamt wurden 1.117 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:2 randomisiert einer Behandlung mit Galcanezumab 120 mg (N = 279), Galcanezumab 240 mg (N = 279) oder

Placebo (N = 559) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, in der Baselinephase ermitteltem Übergebrauch von Kopfschmerz-Akutmedikation (ja vs. nein) sowie der Begleitbehandlung mit einer medikamentösen Migräneprophylaxe (ja vs. nein).

Galcanezumab wurde im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation subkutan verabreicht. Zusätzlich durften die Patienten Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke anwenden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über die 3 Monate der doppelblinden Behandlung. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulation

In die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurden bezüglich einer medikamentösen Migräneprophylaxe sowohl nicht vorbehandelte Patienten als auch solche mit vorangegangener medikamentöser Migräneprophylaxe eingeschlossen. Patienten, bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ein fehlendes Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeit wurde nicht als Therapieversagen angesehen und wurde somit nicht bei der Anzahl der Vortherapien mit Therapieversagen berücksichtigt. Über die Nicht-Eignung eines Wirkstoffes im Rahmen der Vortherapie liegen keine Informationen vor.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer jeweils eine Teilpopulation der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN vorgelegt. In diese Teilpopulationen sind Patienten eingeschlossen, die mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol / Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin. Die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen der Studien umfassen für die Studie EVOLVE-1 17 Patienten, für die Studie EVOLVE-2 55 Patienten und für die Studie REGAIN 146 Patienten. Dabei erhielt ein Teil der Patienten in den jeweils relevanten Teilpopulationen vor Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit Valproinsäure (EVOLVE-1: 2 von 17 (11,8 %); EVOLVE-2: 16 von 55 (29,1 %); REGAIN: 44 von 146 (30,1 %)). Gemäß Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K) ist Valproinsäure erst dann für die Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“. Damit wären jeweils nur jene Patienten relevant, für die die Gabe von Valproinsäure zeitlich die letzte Therapie zur medikamentösen Migräneprophylaxe vor Studieneinschluss war. Dies geht aus den vorgelegten Daten jedoch nicht hervor.

In der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe (insbesondere bei mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung) sollen zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden, aber es kann nicht zwingend vorausgesetzt werden, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt.

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

Insgesamt können die vorgelegten Teilpopulationen der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN als hinreichende Annäherung an Patientenpopulation c) angesehen werden und werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Gleichwohl bestehen bei den für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulationen der vorgelegten Studien Unsicherheiten, ob sie tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die keine weiteren

medikamentösen Therapien mehr in Frage kommen und daher Best Supportive Care als zweckmäßig angesehen werden kann.

In Leitlinien und weiterer wissenschaftlicher Literatur wird im Indikationsgebiet Migräne zwischen der episodischen und der chronischen Form unterschieden. Da es auf Basis der hier vorgelegten Studiendaten jedoch keinen Hinweis darauf gibt, dass sich die Effekte der Behandlung bei Patienten mit episodischer und solchen mit chronischer Migräne unterscheiden, werden die Ergebnisse der Teilpopulationen zu episodischer und chronischer Migräne in der vorliegenden Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasst.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht medikamentöse Maßnahmen.

Während der Behandlung mit der Studienmedikation war in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN zur Behandlung der Migräneattacke jeweils der Einsatz von Akutmedikation erlaubt: Verschiedene Analgetika (Paracetamol, NSARs, Triptane, Ergotamin(derivate), Isomethepten, Dichloralphenazon-Paracetamol-Kombinationspräparate, weitere Kombinationen der genannten Medikamente), Antiemetika, Opiate oder barbiturathaltige Schmerzmittel (beschränkt auf eine maximal 3-malige Anwendung pro Monat) sowie eine einmalige Steroidinjektion im Notfall. Zu berücksichtigen ist, dass die Liste erlaubter Akutmedikation jedoch nicht alle in Deutschland zugelassenen bzw. empfohlenen Therapieoptionen umfasst (z.B. Metamizol). In den beiden EVOLVE-Studien war zudem der Einsatz der Triptane Frovatriptan, Naratriptan und Zolmitriptan zur Behandlung der menstruationsassoziierten Migräne ausgeschlossen.

In allen drei Studien waren neben der Akutmedikation grundsätzlich nicht medikamentöse Maßnahmen außer Akupunktur, Chiropraktik, Physiotherapie und Transkutane elektrische Nervenstimulation im Kopf-Hals-Bereich erlaubt. Insgesamt liegen jedoch keine dokumentierten Angaben zu den durchgeführten nicht medikamentösen Therapien vor.

Trotz der beschriebenen Einschränkungen und den sich hieraus ergebenden Unsicherheiten in den eingeschlossenen Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wird die Behandlung im Placeboarm der Studien als Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Symptomatik (Migränetage pro Monat)

In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN war ein Migränetag jeweils definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz dokumentierte. Der Migränekopfschmerz wiederum war definiert als Kopfschmerz mit oder ohne Aura über einen Zeitraum von ≥ 30 Minuten, der zudem bezüglich Schmerzcharakteristika und Begleitsymptomatik den Kriterien der ICHD-3-Klassifikation entsprach.

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

Im Endpunkt „Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$ “ zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC (RR 4,21 [95 % KI 3,39; 5,24]; p-Wert $< 0,001$).

Im Endpunkt „Reduktion der Migränetage um $\geq 75\%$ “ liegt Heterogenität zwischen den Ergebnissen aus EVOLVE-1/-2 und REGAIN vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung ist daher nicht sinnvoll. Allerdings zeigt sich sowohl für die Ergebnisse aus EVOLVE-1/-2 als auch aus der Studie REGAIN jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Im Endpunkt „Reduktion der Migränetage um 100 %“ zeigt sich in der metaanalytischen Betrachtung der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Galcanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. In der Studie REGAIN erreichte nur ein Patient zu einem Zeitpunkt im Behandlungsraum (Monat 3) eine Reduktion der Migränetage pro Monat um 100 %, sodass eine daraus resultierende Effektschätzung nicht informativ ist.

Ergänzend werden auch die Ergebnisse zur Operationalisierung „Migränestunden pro Monat“ dargestellt (Veränderung gegenüber der Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum). In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN war die Anzahl der Migränestunden pro Monat definiert als die Summe der Kopfschmerztage innerhalb einer 30-Tage-Periode an Tagen mit Migräne oder wahrscheinlicher Migräne.

Es zeigt sich sowohl in der Metaanalyse von EVOLVE-1/-2 als auch in der Studie REGAIN ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Therapie mit Galcanezumab. Aufgrund der zu erwarteten Heterogenität zwischen den Ergebnissen aus EVOLVE-1/-2 und REGAIN ist eine weitere metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse für diese Operationalisierung nicht sinnvoll.

Kopfschmerztage pro Monat

In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN war ein Kopfschmerztage jeweils definiert als ein Kalendertag, an dem ein Patient jegliche Art von Kopfschmerz (Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Migränekopfschmerz, Nichtmigränekopfschmerz) dokumentierte. Für die Nutzenbewertung werden zwei Operationalisierungen ergänzend herangezogen: Reduktion der Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, sowie die Veränderung der Kopfschmerztage pro Monat im Vergleich zu Baseline. Auswertungen zur Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat um $\geq 75\%$ oder um 100 % im Vergleich zur Baselinephase liegen nicht vor. Des Weiteren liegen ausschließlich Analysen für Kopfschmerztage insgesamt vor, nicht aber differenziert nach Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Kopfschmerz und Nichtmigränekopfschmerz.

Sowohl für die Operationalisierung „Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat um $\geq 50\%$ “ (RR 3,63 [95 % KI 2,87; 4,60]; p-Wert $< 0,001$) als auch für den Endpunkt „Veränderung der Kopfschmerztage pro Monat“ (RR -3,77 [95 % KI -5,19; -2,34]; p-Wert $< 0,001$) zeigt sich im Vergleich zur Baselinephase in der metaanalytischen Zusammenfassung jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Galcanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Schwere der Erkrankung (PGI-S)

Der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ist ein Instrument zur Erfassung der Schwere der Erkrankung. Er besteht aus der Frage „Wie würden Sie den Schweregrad Ihrer Erkrankung einschätzen, wenn man Migräne als chronische Erkrankung betrachtet?“. Die Einschätzung erfolgt durch den Patienten auf einer 7-stufigen Skala von „normal“ bis „extrem krank“. In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurde der PGI-S am Tag der 1. Gabe der Studienmedikation sowie während der doppelblinden Behandlungsphase monatlich zu den Studienvisiten erhoben.

Für den Endpunkt Schwere der Erkrankung (PGI-S) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I)

Der Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) ist ein Instrument zur Erfassung der Veränderung des Migränezustandes im Vergleich zu Beginn der Einnahme der Studienmedikation. Er besteht aus dem Item „Bitte wählen Sie die Antwortkategorie, die am besten zu Ihrem Migräne-Zustand seit Beginn der Einnahme der Studienmedikation beschreibt.“. Die Einschätzung erfolgt durch den Patienten auf einer 7-stufigen Skala von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“. In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurde der PGI-I während der doppelblinden Behandlungsphase monatlich zu den Studienvisiten erhoben, beginnend 4 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation.

Für den Endpunkt Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als klinisch relevanter Effekt interpretiert (Hedges'g $-0,87$ [95 % KI $-1,17$; $-0,57$]).

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) erhoben, welcher den Einfluss der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen misst und sich aus drei Domänen zusammensetzt: Role-Function-Restrictive-Domäne (RFR; 7 Items), Role-Function-Preventive-Domäne (RP; 4 Items) und Emotional-Function-Domäne (EF; 3 Items). Die RFR-Domäne fragt das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung von Alltagsaktivitäten, der Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit und der Energie ab. Die RP-Domäne gibt Auskunft über das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung hinsichtlich der Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Alltagsaktivitäten sowie Arbeitsverrichtung. In der EF-Domäne wird der Einfluss der Migräne auf das psychische Befinden des Patienten erfasst. Die Ausprägungen werden anhand einer Likert-Skala erhoben. Ein höherer Wert entspricht einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Rahmen der Nutzenbewertung Responderanalysen vor. Da die Validität der Responseschwellenwerte aufgrund widersprüchlicher Angaben jedoch nicht abschließend beurteilt werden kann, werden zur Bewertung des Zusatznutzen für alle drei Domänen jeweils die präspezifizierten Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Anhand des MSQ zeigt sich in der Metaanalyse für alle drei Domänen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse wird jeweils die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der SMD für die 3 Domänen jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von $-0,2$ bis $0,2$. Demzufolge lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Während in der Studie EVOLVE-1 keine SUEs aufgetreten sind, wurde in der Studie EVOLVE-2 ein SUE im Placeboarm und in der Studie REGAIN ein SUE im Galcanezumabarm beobachtet.

Abbrüche wegen UEs sind in den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 nicht aufgetreten. In der Studie REGAIN brach ein Patient im Placeboarm die Therapie wegen UEs ab.

Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN wird für diese Endpunkte aufgrund der sehr wenigen aufgetretenen Ereignisse verzichtet.

Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein höherer oder geringerer Schaden von Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Gesamtbewertung / Fazit

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegen für Galcanezumab Ergebnisse der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (episodische Migräne) sowie der Studie REGAIN (chronische Migräne) vor. Da es auf Basis der hier vorgelegten Studiendaten keinen Hinweis darauf gibt, dass sich die Effekte der Behandlung bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne unterscheiden, werden die Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung, sofern möglich, metaanalytisch zusammengefasst betrachtet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% “ jeweils statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Vorteile zugunsten einer Therapie mit Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in der ergänzend dargestellten Operationalisierung „Anzahl der Migränestunden pro Monat gegenüber Baseline“ wider. Auch in der Reduktion der Kopfschmerztag pro Monat zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Therapie mit Galcanezumab. Im Endpunkt „Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I)“ zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Galcanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich anhand der herangezogenen Mittelwertdifferenzen für alle drei Domänen des MSQ zwar statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen von drei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studien ausschließlich positive Effekte, denen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüberstehen.

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf drei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studien. Für die vorliegende Nutzenbewertung der Patientenpopulation c) waren jedoch nur jene Patienten relevant, die Galcanezumab in der Dosierung 120 mg erhalten haben und zudem mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol / Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin.

Es verbleiben Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Auf Basis des Stellungnahmeverfahrens sowie unter Berücksichtigung der Aussagen der medizinischen Fachgesellschaften kann nicht davon ausgegangen werden, dass in der deutschen Versorgungspraxis Patienten bereits nach 2 Vortherapien als therapieresistent oder insgesamt nicht mehr behandelbar gelten. Vielmehr erhalten diese Patienten häufig noch weitere Arzneimitteltherapien zur Prophylaxe der Migräne. Es bleibt demnach unklar, inwiefern die ausgewerteten Patienten tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die keine weiteren medikamentösen Therapien mehr in Frage kommen und daher Best Supportive Care als zweckmäßig angesehen werden kann. Es ist daher davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der Patienten noch für eine weitere Therapie mit mindestens einem der genannten Wirkstoffe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) in Frage gekommen wäre. Es ist jedoch unklar, wie groß dieser Anteil ist. Somit bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungsalltag.

Vor diesem Hintergrund erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind
- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist für unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, der Zusatznutzen für Galcanezumab zur Migräneprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b)

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

Patientengruppe c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils Ergebnisse einer Teilpopulation der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (episodische Migräne) sowie der Studie REGAIN (chronische Migräne) vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% “ jeweils statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Vorteile zugunsten einer Therapie mit Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in der Operationalisierung „Anzahl der Migränestunden pro Monat gegenüber Baseline“, in dem Endpunkt „Reduktion

der Kopfschmerztag pro Monat“ sowie in dem Endpunkt „Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I)“ wider.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für alle drei Domänen des MSQ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Galcanezumab + BSC gegenüber Placebo + BSC, es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind.

In der Kategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine Unterschiede zwischen Galcanezumab + BSC und Placebo + BSC.

Es bestehen jedoch Unsicherheiten dahingehend, inwiefern die ausgewerteten Patienten tatsächlich diejenigen Patienten repräsentieren, für die keine weiteren medikamentösen Therapien mehr in Frage kommen und daher Best Supportive Care als zweckmäßig angesehen werden kann. Demzufolge verbleiben insgesamt Unklarheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Gesamtschau wird zur Migräneprophylaxe für erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Diese stützen sich überwiegend auf Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier, der Nutzenbewertung sowie dem Addendum des IQWiGs vom 3. September 2019. Die Patientenzahlen sind je Patientenpopulation in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Auch die Zuordnung der Anteile der Patienten an den Teilpopulationen a) bis c) auf Basis von Routinedaten führt zu Unsicherheiten. Des Weiteren verbleiben aufgrund der gewählten Methodik zur Abschätzung der Zuwachsrate für alle Patientengruppen Unsicherheiten bei den Obergrenzen der abgebildeten Spannen. Auch weichen die Angaben innerhalb der Indikation der Migräne-Prophylaxe zwischen den Nutzenbewertungen deutlich voneinander ab.

Basierend auf den Einschätzungen des IQWiG-Addendums vom 3. September 2019 wird für Patientengruppe a) unter zusätzlicher Berücksichtigung des Kriteriums „Patienten mit < 4 Migränetagen pro Monat“ abweichend vom Beschluss zu Erenumab vom 2. Mai 2019 eine Spanne von ca. 1.428.000 bis 1.445.000 Patienten abgeleitet.

Für Patientengruppe b) wird abweichend vom Beschluss zu Erenumab vom 2. Mai 2019 als Untergrenze die als plausibler eingeschätzte Angabe von 1.400 Patienten zugrunde gelegt, da diese die Einschränkung auf exakt die vier vom G-BA genannten Wirkstoffklassen berücksichtigt. Als Obergrenze wird hingegen die Patientenzahl aus dem Dossier von Erenumab mit 11.000 Patienten als plausibler angesehen. Dies liegt maßgeblich darin begründet, dass im Dossier zu Galcanezumab für die obere Grenze die Verordnung von lediglich mindestens 2 (statt 4) Prophylaktika veranschlagt wurde. Trotz der Tatsache, dass im Dossier zu Erenumab auch für die Teilpopulationen b) und c) Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat nicht ausgeschlossen waren, kann auf Basis der vorgelegten Routinedatenanalysen davon ausgegangen werden, dass es sich um entsprechend schwerer betroffene Patienten handelt, die regelhaft unter mindestens 4 Migränetagen pro Monat leiden; es kann letztlich eine plausiblere Annäherung an die Versorgungsrealität

angenommen werden. Für Patientengruppe b) ergibt sich somit in der Gesamtschau eine Spanne von ca. 1.400 bis 11.000 Patienten.

Für Patientengruppe c) wird analog zum Beschluss zu Erenumab vom 2. Mai 2019 eine Spanne von ca. 14.000 bis 15.000 Patienten abgeleitet. Diese Zahlen stehen im Einklang mit den Einschätzungen des IQWiG-Addendums vom 3. September 2019.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Emgality® (Wirkstoff: Galcanezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/emgality-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2019).

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

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

Behandlungsdauer:

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

⁴ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

Verbrauch:

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

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

⁵ Dosierung entsprechend: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) – V. Valproinsäure

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Galcanezumab	3 ILO	2.027,36 €	1,77 €	112,51 €	1.913,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin 25 mg ⁶	100 FTA	18,27 €	1,77 €	0,58 €	15,92 €
Amitriptylin 75 mg ⁶	100 TAB	31,62 €	1,77 €	1,63 €	28,22 €
Flunarizin 5 mg ⁶	100 HKP	32,49 €	1,77 €	1,70 €	29,02 €
Flunarizin 5 mg ⁶	50 HKP	22,36 €	1,77 €	0,90 €	19,69 €
Flunarizin 10 mg ⁶	100 HKP	52,32 €	1,77 €	3,27 €	47,28 €
Flunarizin 10 mg ⁶	50 HKP	33,07 €	1,77 €	1,75 €	29,55 €
Metoprolol 100 mg ⁶	100 TAB	13,77 €	1,77 €	0,22 €	11,78 €
Metoprolol 200 mg ⁶	100 TAB	19,17 €	1,77 €	0,65 €	16,75 €
Propranolol ⁶	100 TAB	19,16 €	1,77 €	0,65 €	16,74 €
Topiramal ⁶	200 FTA	83,34 €	1,77 €	5,72 €	75,85 €
Patientenpopulation b)					
Clostridium botulinum Toxin Typ A	3 x 100 Einheiten	1.220,07 €	1,77 €	66,94 €	1.151,36 €
Valproinsäure 500 mg ⁶	200 FTA	44,80 €	1,77 €	2,67 €	40,36 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019

⁶ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. März 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. März 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Galcanezumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Galcanezumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. März 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2019 statt.

Mit Schreiben vom 5. August 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. August 2019 übermittelt.

Mit Schreiben vom 27. August 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der Patientenzahlen beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 3. September 2019 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung der Patientenzahlen
AG § 35a	13. August 2019 20. August 2019 3. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. September 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken