Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 21
4. Verfahrensablauf ... 21
5. Beschluss ... 23
6. Anhang ... 38

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 38

B. Bewertungsverfahren ... 48

1. Bewertungsgrundlagen ... 48
2. Bewertungsentscheidung ... 48

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 48

2.2 Nutzenbewertung ... 48

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 48

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 48

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 48

2.2.4 Therapiekosten ... 48

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 49

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 50
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 55
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 56
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 56
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 58

5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH ... 58

5.2 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH ... 90

5.3 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 94
5.4 Stellungnahme: TEVA GmbH 122
5.5 Stellungnahme: ratiopharm GmbH 129
5.6 Stellungnahme: Pharm-Allergan GmbH 135
5.7 Stellungnahme: Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava (European Heada-che Federation) 149
5.8 Stellungnahme: Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft e.V. 155
5.9 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 163
5.10 Stellungnahme: Dr. med. Astrid Gendolla 169
D. Anlagen 179
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 179
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 202

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Methoden [1] 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

2.1.2 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Galcanezumab (Emgality®) gemäß Fachinformation

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

2.1.3 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:

- Valproinsäure[2] oder Clostridium botulinum Toxin Typ A[3]

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.

2.1.4 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, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist der Zusatznutzen für 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, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von 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 menstruationsassoziierter 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 kopfschmerzfreien 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, Amitryptilin, 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, Amitryptilin) 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 ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, herangezogen.

Im Endpunkt „Reduktion der Migränetage um ≥ 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 ≥ 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 Kopfschmerzstunden 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 Kopfschmerztag 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 Questionaire (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 geringer 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 ≥ 50 %, ≥ 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 Kopfschmerztage 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 therapierelevanten 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.

2.1.5 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 Valproinsäure[2] oder Clostridium botulinum Toxin Typ A[3] 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 ≥ 50 %, ≥ 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 Kopfschmerztage 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	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Galcanezumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Best Supportive Care (Patienten-population 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
Topiramat	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 (Patienten-population 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
Topiramat	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	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener 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 €
Topiramat[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

5. Beschluss

Vom 19. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. November 2019 (BAnz AT 05.12.2019 B4), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Galcanezumab wie folgt ergänzt:

Galcanezumab

Beschluss vom: 19. September 2019
In Kraft getreten am: 19. September 2019
BAnz AT 16.12.2019 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

d) 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

e) 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:

- Valproinsäure[7] oder Clostridium botulinum Toxin Typ A[8]

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

[7] Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.
[8] Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

f) 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Galcanezumab gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten[9]**:**

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:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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:

Ergebnisse aus drei doppelblinden RCT-Studien: In den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden Patienten mit episodischer Migräne und in der Studie REGAIN Patienten mit chronischer Migräne untersucht; Intervention: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.

[9] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-28) und dem Addendum des IQWiG, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Gesamtmortalität					
EVOLVE-1	*7*	*0 (0)*	*10*	*0 (0)*	-
EVOLVE-2	*27*	*0 (0)*	*28*	*0 (0)*	-
EVOLVE-1/-2[b]	34	0 (0)	38	0 (0)	-
REGAIN	36	0 (0)	110	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert[c]
Symptomatik: Migränetage / Monat, Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[d]					
EVOLVE-1	*7*	*42,86 [27,84; 59,31]*	*10*	*15,00 [7,55; 27,61]*	*2,86 [1,34; 6,09]; 0,010*
EVOLVE-2	*27*	*65,43 [57,61; 72,50]*	*28*	*14,29 [9,67; 20,59]*	*4,58 [3,08; 6,81]; < 0,001*
EVOLVE-1/-2[e]	34	60,88 [53,85; 67,49]	38	14,22 [10,20; 19,50]	4,28 [3,03; 6,04]; < 0,001
REGAIN	36	41,67 [35,22; 48,41]	110	10,00 [7,92; 12,56]	4,17 [3,15; 5,51]; < 0,001
Gesamt[f]					4,21 [3,39; 5,24]; < 0,001

Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert[c]
Symptomatik: Migränetage / Monat, Reduktion um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[d]					
EVOLVE-1	*7*	*26,19 [14,38; 42,85]*	*10*	*6,67 [2,32; 17,71]*	*3,93 [1,22; 12,64]; 0,025*
EVOLVE-2	*27*	*41,36 [33,87; 49,27]*	*28*	*2,98 [1,22; 7,09]*	*13,90 [5,63; 34,29]; < 0,001*
EVOLVE-1/-2[e]	34	38,16 [31,63; 45,16]	38	3,90 [2,02; 7,42]	9,78 [4,97; 19,24]; < 0,001
REGAIN	36	9,26 [6,03; 13,96]	110	2,42 [1,48; 3,94]	3,82 [2,00; 7,28]; < 0,001
Gesamt[f]	Heterogenität: Q = 3,88, df = 1, p = 0,049, I^2 = 74,2 %				
Symptomatik: Migränetage / Monat, Reduktion um 100 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[d]					
EVOLVE-1	*7*	*9,52 [3,32; 24,40]*	*10*	*6,67 [2,32; 17,71]*	*1,43 [0,34; 6,06]; 0,606*
EVOLVE-2	*27*	*19,75 [14,21; 26,78]*	*28*	*0,00 [k.A.[g]]*	*k.A.[g,h]*
EVOLVE-1/-2[e]	34	17,64 [12,93; 23,61]	38	1,75 [0,65; 4,65]	10,06 [3,58; 28,29]; < 0,001
REGAIN	36	*0,00 [k.A.]*	110	0,30 [0,07; 1,26]	*k.A.[g,i]*
Gesamt[f]					-

Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert[c]
Symptomatik: Kopfschmerztage / Monat, Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[d] (ergänzend dargestellt)					
EVOLVE-1	*7*	*38,10 [23,82; 54,78]*	*10*	*16,67 [8,72; 29,50]*	*2,29 [1,09; 4,81]; 0,032*
EVOLVE-2	*27*	*46,30 [28,59; 54,18]*	*28*	*13,10 [8,70; 19,25]*	*3,54 [2,29; 5,45]; < 0,001*
EVOLVE-1/-2[e]	34	44,61 [37,81; 51,61]	38	14,03 [10,04; 19,27]	3,18 [2,21; 4,57]; < 0,001
REGAIN	36	35,19 [29,06; 41,84]	110	8,79 [6,84; 11,22]	4,00 [2,94; 5,45]; < 0,001
Gesamt[f]					3,63 [2,87; 4,60]; < 0,001

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
Symptomatik: Kopfschmerztage / Monat (ergänzend dargestellt)							
EVOLVE-1	*7*	*10,2 (2,62)*	*−2,23 (1,64)*	*10*	*10,3 (3,29)*	*−1,30 (1,27)*	*−0,92 [−5,47; 3,63]; 0,673*
EVOLVE-2	*27*	*10,7 (3,42)*	*−3,35 (0,92)*	*28*	*10,3 (2,94)*	*−0,12 (1,02)*	*−3,23 [−5,63; −0,83]; 0,010*
EVOLVE-1/-2[m]	34	10,6 (3,25)	−3,63 (0,97)	38	10,3 (2,99)	−0,86 (0,85)	−2,77 [−4,82; −0,71]; 0,009
REGAIN	36	21,8 (4,85)	−6,41 (1,00)	109	21,8 (3,94)	−1,72 (0,69)	−4,69 [−6,67; −2,72]; < 0,001
Gesamt[f]							-3,77 [-5,19; -2,34]; < 0,001

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studien-beginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studien-beginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
Symptomatik: Migränestunden / Monat (ergänzend dargestellt)							
EVOLVE-1	*7*	*67,7 (64,23)*	*−28,70 (7,59)*	*10*	*55,2 (36,05)*	*2,84 (6,58)*	*−31,54 [−53,15; −9,93]; 0,007*
EVOLVE-2	*27*	*51,7 (30,94)*	*−29,21 (6,60)*	*28*	*62,5 (46,11)*	*−1,02 (6,98)*	*−28,19 [−46,95; −9,42]; 0,005*
EVOLVE-1/-2[m]	34	55,0 (39,34)	−27,25 (6,45)	38	60,6 (43,34)	0,33 (5,74)	−27,58 [−41,76; −13,40]; < 0,001
REGAIN	36	144,8 (99,73)	−60,32 (11,02)	109	144,1 (90,61)	−3,06 (7,55)	−57,25 [−79,23; −35,28]; < 0,001
Gesamt	Heterogenität: Q = 4,94, df = 1, p = 0,026, I^2 = 79,8 %						
Schwere der Erkrankung (PGI-S[o])							
EVOLVE-1	*7*	*4,7 (1,38)*	*−1,28 (0,54)*	*8*	*5,0 (0,82)*	*−0,59 (0,45)*	*−0,69 [−2,30; 0,93]; 0,373*
EVOLVE-2	*26*	*4,1 (1,40)*	*−0,93 (0,23)*	*21*	*4,8 (0,97)*	*−0,92 (0,27)*	*−0,01 [−0,68; 0,66]; 0,975*
EVOLVE-1/-2[m]	33	4,2 (1,39)	−0,87 (0,25)	29	4,9 (0,92)	−0,68 (0,25)	−0,19 [−0,79; 0,41]; 0,527
REGAIN	30	5,0 (1,11)	−0,62 (0,24)	96	5,0 (1,22)	−0,50 (0,15)	−0,12 [−0,61; 0,37]; 0,632
Gesamt							−0,15 [−0,53; 0,23]; 0,445

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustandes unter Therapie (PGI-I[o])							
EVOLVE-1	*7*	–	*2,55 (0,38)*	*10*	–	*3,52 (0,29)*	*−0,97 [−2,03; 0,09]; 0,069*
EVOLVE-2	*27*	–	*2,31 (0,19)*	*26*	–	*3,40 (0,22)*	*−1,09 [−1,64; −0,55]; < 0,001*
EVOLVE-1/-2[m]	34	–	2,25 (0,21)	36	–	3,37 (0,19)	−1,12 [−1,60; −0,64]; < 0,001
REGAIN	34	–	2,94 (0,18)	102	–	3,63 (0,12)	−0,69 [−1,04; −0,34]; < 0,001
Gesamt							−0,84 [−1,12; −0,56]; < 0,001 Hedges'g [95 %-KI][p]: −0,87 [−1,17; −0,57]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
MSQ[q]							
Role Function-Restrictive Domain							
EVOLVE-1	*7*	*46,5 (25,27)*	*21,42 (10,55)*	*8*	*48,9 (14,41)*	*16,14 (8,57)*	*5,28 [−26,30; 36,87]; 0,720*
EVOLVE-2	*26*	*53,0 (13,22)*	*25,74 (3,77)*	*21*	*48,3 (12,98)*	*13,79 (4,25)*	*11,95 [1,37; 22,53]; 0,028*
EVOLVE-1/-2[m]	33	51,7 (16,15)	23,99 (4,28)	29	48,4 (13,18)	14,06 (4,10)	9,93 [0,19; 19,67]; 0,046
REGAIN	30	40,4 (18,89)	20,07 (3,67)	96	38,1 (18,26)	12,01 (2,43)	8,07 [0,51; 15,62]; 0,037
Gesamt[f]							8,77 [2,80; 14,74]; 0,004 Hedges'g [95 %-KI][p]: 0,44 [0,14; 0,75]
Role Function-Preventive Domain							
EVOLVE-1	*7*	*60,0 (27,39)*	*8,72 (9,73)*	*8*	*68,5 (14,35)*	*15,28 (8,09)*	*−6,56 [−35,46; 22,35]; 0,630*
EVOLVE-2	*26*	*69,8 (15,09)*	*17,62 (3,68)*	*21*	*64,8 (15,41)*	*9,14 (4,23)*	*8,48 [−1,91; 18,87]; 0,107*
EVOLVE-1/-2[m]	33	67,8 (18,22)	14,74 (4,19)	29	65,8 (15,02)	9,01 (4,02)	5,74 [−3,76; 15,23]; 0,231
REGAIN	30	54,1 (21,48)	16,52 (3,47)	96	55,1 (21,08)	9,29 (2,29)	7,23 [0,05; 14,42]; 0,049
Gesamt[f]							6,69 [0,96; 12,42]; 0,022 Hedges'g [95 %-KI][p]: 0,35 [0,05; 0,66]

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studien-beginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studien-beginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
MSQ[q]							
Emotional Function Domain							
EVOLVE-1	*7*	*50,5 (38,08)*	*20,38 (13,76)*	*8*	*54,7 (20,07)*	*14,27 (11,26)*	*6,11 [−34,91; 47,13]; 0,751*
EVOLVE-2	*26*	*69,6 (19,94)*	*15,12 (3,60)*	*21*	*62,7 (19,06)*	*12,83 (4,18)*	*2,29 [−7,96; 12,54]; 0,654*
EVOLVE-1/-2[m]	33	65,7 (25,27)	13,67 (4,66)	29	60,5 (19,40)	11,06 (4,48)	2,61 [−8,01; 13,23]; 0,624
REGAIN	30	45,9 (23,43)	22,94 (4,51)	96	44,9 (24,88)	10,37 (2,96)	12,57 [3,20; 21,95]; 0,009
Gesamt[f]							8,21 [1,18; 15,24]; 0,022 Hedges'g [95 %-KI][p]: 0,35 [0,05; 0,66]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
UEs (ergänzend dargestellt)					
EVOLVE-1	*7*	*6 (85,7)*	*10*	*7 (70,0)*	-
EVOLVE-2	*27*	*23 (85,2)*	*28*	*21 (75,0)*	-
EVOLVE-1/-2[b]	34	29 (85,3)	38	28 (73,7)	-
REGAIN	36	25 (69,4)	110	58 (52,7)	-

Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
SUEs					
EVOLVE-1	*7*	*0 (0)*	*10*	*0 (0)*	-
EVOLVE-2	*27*	*0 (0)*	*28*	*1 (3,6)*	*0,34 [0,01; 8,76]; 0,510*
EVOLVE-1/-2[b]	34	0 (0)	38	1 (2,6)	0,36 [0,01; 9,20]; 0,533
REGAIN	36	1 (2,8)	110	0 (0)	5,64 [0,21; 153,10]; 0,302
Abbruch wegen UEs					
EVOLVE-1	*7*	*0 (0)*	*10*	*0 (0)*	-
EVOLVE-2	*27*	*0 (0)*	*28*	*0 (0)*	-
EVOLVE-1/-2[b]	34	0 (0)	38	0 (0)	-
REGAIN	36	0 (0)	110	1 (0,9)	0,54 [0,02; 14,70]; 0,713

a) RR, 95 %-KI und p-Wert: logistische Regression mit einem Term für Behandlung.
b) IPD-Metaanalyse; logistische Regression mit Termen für Behandlung und Studie.
c) Mittlerer Anteil mit 95 %-KI (pro Behandlungsgruppe) sowie RR mit 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung; Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF.
d) Monate 1–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1–3 (REGAIN).
e) IPD-Metaanalyse; gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie; Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF.
f) Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt.
g) Keine Darstellung, da nicht informativ.
h) Im Placebo + BSC-Arm hatte keine Person zu einem Zeitpunkt ein Ereignis.
i) Im Galcanezumab-Arm hatte keine Person zu einem Zeitpunkt ein Ereignis; im Vergleichsarm hatte 1 Patient zu einem Zeitpunkt (Monat 3) 1 Ereignis.
j) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
k) Migränestunden/Monat und PGI-I: gemittelt über Monate 1–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1–3 (REGAIN); PGI-S und MSQ: gemittelt über Monate 4–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN).
l) MMRM mit Termen für Behandlung, geografische Region, Wert zu Behandlungsbeginn und Zeitpunkt (Monat) sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt. Bei EVOLVE-1 und EVOLVE-2 darüber hinaus (außer bei Migränestunden/Monat) mit einem Term für Anzahl der Migränetage/Monat (< 8 / ≥ 8). Bei REGAIN darüber hinaus mit Termen für Medikamentenübergebrauch und studienbegleitender Migräneprophylaxe.
m) IPD-Metaanalyse; MMRM mit Termen für Behandlung, Anzahl der Migränetage/Monat (< 8/≥ 8; Term entfällt bei Migränestunden/Monat), geografische Region, Wert zu Studienbeginn, Zeitpunkt (Monat) und Studie sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt.
n) Migränestunden/Monat: Baselinephase; PGI-S und MSQ: Wert zu Behandlungsbeginn; PGI-I: keine Erhebung der Veränderung zu Behandlungsbeginn.

o) Niedrigere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, negative Gruppenunterschiede bedeuten einen Vorteil für Galcanezumab.
p) Berechnung des IQWiG
q) Ein höherer Score bedeutet eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten, positive Gruppenunterschiede bedeuten einen Vorteil für Galcanezumab.

Verwendete Abkürzungen:
BSC: Best Supportive Care; IPD: individuelle Patientendaten; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechenbar; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

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:

ca. 1.428.000 – 1.445.000 Patienten

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:

ca. 1.400 – 11.000 Patienten

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:

ca. 14.000 – 15.000 Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Galcanezumab	7.652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,11 € - 103,00 €
Flunarizin	48,71 € - 76,83 €[10]
Metoprolol	43,00 € - 61,14 €
Propranolol	122,20 € - 183,30 €
Topiramat	276,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

[10] Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Galcanezumab	7.652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Clostridium botulinum Toxin Typ A[3]	3.326,15 €
Valproinsäure[2]	73,66 € - 220,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Galcanezumab	7.652,32 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. September 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 16. Dezember 2019
BAnz AT 16.12.2019 B5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Galcanezumab

Vom 19. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. November 2019 (BAnz AT 05.12.2019 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Galcanezumab wie folgt ergänzt:

Galcanezumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   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

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

      Zusatznutzen nicht belegt

   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:

      – Valproinsäure[1] oder Clostridium botulinum Toxin Typ A[2]

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

      Zusatznutzen nicht belegt

[1] Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.
[2] Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Galcanezumab gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten[3]:

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:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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:

Ergebnisse aus drei doppelblinden RCT-Studien: In den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden Patienten mit episodischer Migräne und in der Studie REGAIN Patienten mit chronischer Migräne untersucht; Intervention: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.

Mortalität

	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Gesamtmortalität					
EVOLVE-1	7	0 (0)	10	0 (0)	–
EVOLVE-2	27	0 (0)	28	0 (0)	–
EVOLVE-1/-2[b]	34	0 (0)	38	0 (0)	–
REGAIN	36	0 (0)	110	0 (0)	–

Morbidität

	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	N	Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	RR [95 %-KI]; p-Wert[c]
Symptomatik: Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[d]					
EVOLVE-1	7	42,86 [27,84; 59,31]	10	15,00 [7,55; 27,61]	2,86 [1,34; 6,09]; 0,010
EVOLVE-2	27	65,43 [57,61; 72,50]	28	14,29 [9,67; 20,59]	4,58 [3,08; 6,81]; < 0,001
EVOLVE-1/-2[e]	34	60,88 [53,85; 67,49]	38	14,22 [10,20; 19,50]	4,28 [3,03; 6,04]; < 0,001
REGAIN	36	41,67 [35,22; 48,41]	110	10,00 [7,92; 12,56]	4,17 [3,15; 5,51]; < 0,001
Gesamt[f]					4,21 [3,39; 5,24]; < 0,001

[3] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-28) und dem Addendum des IQWiG, sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Galcanezumab + BSC N	Galcanezumab + BSC Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	Placebo + BSC N	Placebo + BSC Mittlerer Anteil Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert[c]
Symptomatik: Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 75 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[d]					
EVOLVE-1	7	26,19 [14,38; 42,85]	10	6,67 [2,32; 17,71]	3,93 [1,22; 12,64]; 0,025
EVOLVE-2	27	41,36 [33,87; 49,27]	28	2,98 [1,22; 7,09]	13,90 [5,63; 34,29]; < 0,001
EVOLVE-1/-2[e]	34	38,16 [31,63; 45,16]	38	3,90 [2,02; 7,42]	9,78 [4,97; 19,24]; < 0,001
REGAIN	36	9,26 [6,03; 13,96]	110	2,42 [1,48; 3,94]	3,82 [2,00; 7,28]; < 0,001
Gesamt[f]	Heterogenität: Q = 3,88, df = 1, p = 0,049, I^2 = 74,2 %				
Symptomatik: Migränetage/Monat, Reduktion um 100 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[d]					
EVOLVE-1	7	9,52 [3,32; 24,40]	10	6,67 [2,32; 17,71]	1,43 [0,34; 6,06]; 0,606
EVOLVE-2	27	19,75 [14,21; 26,78]	28	0,00 [k. A.[g]]	k. A.[g, h]
EVOLVE-1/-2[e]	34	17,64 [12,93; 23,61]	38	1,75 [0,65; 4,65]	10,06 [3,58; 28,29]; < 0,001
REGAIN	36	0,00 [k. A.]	110	0,30 [0,07; 1,26]	k. A.[g, i]
Gesamt[f]					–
Symptomatik: Kopfschmerztage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum[d] (ergänzend dargestellt)					
EVOLVE-1	7	38,10 [23,82; 54,78]	10	16,67 [8,72; 29,50]	2,29 [1,09; 4,81]; 0,032
EVOLVE-2	27	46,30 [28,59; 54,18]	28	13,10 [8,70; 19,25]	3,54 [2,29; 5,45]; < 0,001
EVOLVE-1/-2[e]	34	44,61 [37,81; 51,61]	38	14,03 [10,04; 19,27]	3,18 [2,21; 4,57]; < 0,001
REGAIN	36	35,19 [29,06; 41,84]	110	8,79 [6,84; 11,22]	4,00 [2,94; 5,45]; < 0,001
Gesamt[f]					3,63 [2,87; 4,60]; < 0,001

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
Symptomatik: Kopfschmerztage/Monat (ergänzend dargestellt)							
EVOLVE-1	7	10,2 (2,62)	–2,23 (1,64)	10	10,3 (3,29)	–1,30 (1,27)	–0,92 [–5,47; 3,63]; 0,673
EVOLVE-2	27	10,7 (3,42)	–3,35 (0,92)	28	10,3 (2,94)	–0,12 (1,02)	–3,23 [–5,63; –0,83]; 0,010
EVOLVE-1/-2[m]	34	10,6 (3,25)	–3,63 (0,97)	38	10,3 (2,99)	–0,86 (0,85)	–2,77 [–4,82; –0,71]; 0,009
REGAIN	36	21,8 (4,85)	–6,41 (1,00)	109	21,8 (3,94)	–1,72 (0,69)	–4,69 [–6,67; –2,72]; < 0,001
Gesamt[f]							–3,77 [–5,19; –2,34]; < 0,001

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
Symptomatik: Migränestunden/Monat (ergänzend dargestellt)							
EVOLVE-1	7	67,7 (64,23)	–28,70 (7,59)	10	55,2 (36,05)	2,84 (6,58)	–31,54 [–53,15; –9,93]; 0,007
EVOLVE-2	27	51,7 (30,94)	–29,21 (6,60)	28	62,5 (46,11)	–1,02 (6,98)	–28,19 [–46,95; –9,42]; 0,005
EVOLVE-1/-2[m]	34	55,0 (39,34)	–27,25 (6,45)	38	60,6 (43,34)	0,33 (5,74)	–27,58 [–41,76; –13,40]; < 0,001
REGAIN	36	144,8 (99,73)	–60,32 (11,02)	109	144,1 (90,61)	–3,06 (7,55)	–57,25 [–79,23; –35,28]; < 0,001
Gesamt	Heterogenität: Q = 4,94, df = 1, p = 0,026, I^2 = 79,8 %						
Schwere der Erkrankung (PGI-S[o])							
EVOLVE-1	7	4,7 (1,38)	–1,28 (0,54)	8	5,0 (0,82)	–0,59 (0,45)	–0,69 [–2,30; 0,93]; 0,373
EVOLVE-2	26	4,1 (1,40)	–0,93 (0,23)	21	4,8 (0,97)	–0,92 (0,27)	–0,01 [–0,68; 0,66]; 0,975
EVOLVE-1/-2[m]	33	4,2 (1,39)	–0,87 (0,25)	29	4,9 (0,92)	–0,68 (0,25)	–0,19 [–0,79; 0,41]; 0,527
REGAIN	30	5,0 (1,11)	–0,62 (0,24)	96	5,0 (1,22)	–0,50 (0,15)	–0,12 [–0,61; 0,37]; 0,632
Gesamt							–0,15 [–0,53; 0,23]; 0,445

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustandes unter Therapie (PGI-I[o])							
EVOLVE-1	7	–	2,55 (0,38)	10	–	3,52 (0,29)	–0,97 [–2,03; 0,09]; 0,069
EVOLVE-2	27	–	2,31 (0,19)	26	–	3,40 (0,22)	–1,09 [–1,64; –0,55]; < 0,001
EVOLVE-1/-2[m]	34	–	2,25 (0,21)	36	–	3,37 (0,19)	–1,12 [–1,60; –0,64]; < 0,001
REGAIN	34	–	2,94 (0,18)	102	–	3,63 (0,12)	–0,69 [–1,04; –0,34]; < 0,001
Gesamt							–0,84 [–1,12; –0,56]; < 0,001 Hedges' g [95 %-KI][p]: –0,87 [–1,17; –0,57]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Galcanezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	N[j]	Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Änderung[k] MW (SE)[l]	MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
MSQ[q]							
Role Function-Restrictive Domain							
EVOLVE-1	7	46,5 (25,27)	21,42 (10,55)	8	48,9 (14,41)	16,14 (8,57)	5,28 [–26,30; 36,87]; 0,720
EVOLVE-2	26	53,0 (13,22)	25,74 (3,77)	21	48,3 (12,98)	13,79 (4,25)	11,95 [1,37; 22,53]; 0,028
EVOLVE-1/-2[m]	33	51,7 (16,15)	23,99 (4,28)	29	48,4 (13,18)	14,06 (4,10)	9,93 [0,19; 19,67]; 0,046
REGAIN	30	40,4 (18,89)	20,07 (3,67)	96	38,1 (18,26)	12,01 (2,43)	8,07 [0,51; 15,62]; 0,037
Gesamt[f]							8,77 [2,80; 14,74]; 0,004 Hedges' g [95 %-KI][p]: 0,44 [0,14; 0,75]

Endpunkt	Galcanezumab + BSC N[j]	Galcanezumab + BSC Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Galcanezumab + BSC Änderung[k] MW (SE)[l]	Placebo + BSC N[j]	Placebo + BSC Werte Studienbeginn[n] MW (SD)	Placebo + BSC Änderung[k] MW (SE)[l]	Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert[l]
Role Function-Preventive Domain							
EVOLVE-1	7	60,0 (27,39)	8,72 (9,73)	8	68,5 (14,35)	15,28 (8,09)	–6,56 [–35,46; 22,35]; 0,630
EVOLVE-2	26	69,8 (15,09)	17,62 (3,68)	21	64,8 (15,41)	9,14 (4,23)	8,48 [–1,91; 18,87]; 0,107
EVOLVE-1/-2[m]	33	67,8 (18,22)	14,74 (4,19)	29	65,8 (15,02)	9,01 (4,02)	5,74 [–3,76; 15,23]; 0,231
REGAIN	30	54,1 (21,48)	16,52 (3,47)	96	55,1 (21,08)	9,29 (2,29)	7,23 [0,05; 14,42]; 0,049
Gesamt[f]							6,69 [0,96; 12,42]; 0,022 Hedges' g [95 %-KI][p]: 0,35 [0,05; 0,66]
MSQ[q]							
Emotional Function Domain							
EVOLVE-1	7	50,5 (38,08)	20,38 (13,76)	8	54,7 (20,07)	14,27 (11,26)	6,11 [–34,91; 47,13]; 0,751
EVOLVE-2	26	69,6 (19,94)	15,12 (3,60)	21	62,7 (19,06)	12,83 (4,18)	2,29 [–7,96; 12,54]; 0,654
EVOLVE-1/-2[m]	33	65,7 (25,27)	13,67 (4,66)	29	60,5 (19,40)	11,06 (4,48)	2,61 [–8,01; 13,23]; 0,624
REGAIN	30	45,9 (23,43)	22,94 (4,51)	96	44,9 (24,88)	10,37 (2,96)	12,57 [3,20; 21,95]; 0,009
Gesamt[f]							8,21 [1,18; 15,24]; 0,022 Hedges' g [95 %-KI][p]: 0,35 [0,05; 0,66]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Galcanezumab + BSC N	Galcanezumab + BSC Patienten mit Ereignis n (%)	Placebo + BSC N	Placebo + BSC Patienten mit Ereignis n (%)	Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
UEs (ergänzend dargestellt)					
EVOLVE-1	7	6 (85,7)	10	7 (70,0)	–
EVOLVE-2	27	23 (85,2)	28	21 (75,0)	–
EVOLVE-1/-2[b]	34	29 (85,3)	38	28 (73,7)	–
REGAIN	36	25 (69,4)	110	58 (52,7)	–

Endpunkt	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[a]
SUEs					
EVOLVE-1	7	0 (0)	10	0 (0)	–
EVOLVE-2	27	0 (0)	28	1 (3,6)	0,34 [0,01; 8,76]; 0,510
EVOLVE-1/-2[b]	34	0 (0)	38	1 (2,6)	0,36 [0,01; 9,20]; 0,533
REGAIN	36	1 (2,8)	110	0 (0)	5,64 [0,21; 153,10]; 0,302
Abbruch wegen UEs					
EVOLVE-1	7	0 (0)	10	0 (0)	–
EVOLVE-2	27	0 (0)	28	0 (0)	–
EVOLVE-1/-2[b]	34	0 (0)	38	0 (0)	–
REGAIN	36	0 (0)	110	1 (0,9)	0,54 [0,02; 14,70]; 0,713

a: RR, 95 %-KI und p-Wert: logistische Regression mit einem Term für Behandlung.

b: IPD-Metaanalyse; logistische Regression mit Termen für Behandlung und Studie.

c: Mittlerer Anteil mit 95 %-KI (pro Behandlungsgruppe) sowie RR mit 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung; Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF.

d: Monate 1 bis 6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1 bis 3 (REGAIN).

e: IPD-Metaanalyse; gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie; Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF.

f: Berechnung des IQWiG; Metaanalyse mit festem Effekt.

g: Keine Darstellung, da nicht informativ.

h: Im Placebo + BSC-Arm hatte keine Person zu einem Zeitpunkt ein Ereignis.

i: Im Galcanezumab-Arm hatte keine Person zu einem Zeitpunkt ein Ereignis; im Vergleichsarm hatte 1 Patient zu einem Zeitpunkt (Monat 3) 1 Ereignis.

j: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

k: Migränestunden/Monat und PGI-I: gemittelt über Monate 1 bis 6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1 bis 3 (REGAIN); PGI-S und MSQ: gemittelt über Monate 4 bis 6 (EVOLVE-1/-2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN).

l: MMRM mit Termen für Behandlung, geografische Region, Wert zu Behandlungsbeginn und Zeitpunkt (Monat) sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt. Bei EVOLVE-1 und EVOLVE-2 darüber hinaus (außer bei Migränestunden/Monat) mit einem Term für Anzahl der Migränetage/Monat (< 8/≥ 8). Bei REGAIN darüber hinaus mit Termen für Medikamentenübergebrauch und studienbegleitender Migräneprophylaxe.

m: IPD-Metaanalyse; MMRM mit Termen für Behandlung, Anzahl der Migränetage/Monat (< 8/≥ 8; Term entfällt bei Migränestunden/Monat), geografische Region, Wert zu Studienbeginn, Zeitpunkt (Monat) und Studie sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt.

n: Migränestunden/Monat: Baselinephase; PGI-S und MSQ: Wert zu Behandlungsbeginn; PGI-I: keine Erhebung der Veränderung zu Behandlungsbeginn.

o: Niedrigere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, negative Gruppenunterschiede bedeuten einen Vorteil für Galcanezumab.

p: Berechnung des IQWiG

q: Ein höherer Score bedeutet eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten, positive Gruppenunterschiede bedeuten einen Vorteil für Galcanezumab.

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best Supportive Care; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

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:

ca. 1 428 000 bis 1 445 000 Patienten

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:

ca. 1 400 bis 11 000 Patienten

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:

ca. 14 000 bis 15 000 Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Galcanezumab	7 652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Amitriptylin	58,11 € bis 103,00 €
Flunarizin	48,71 € bis 76,83 €[4]
Metoprolol	43,00 € bis 61,14 €
Propranolol	122,20 € bis 183,30 €
Topiramat	276,85 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Galcanezumab	7 652,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Clostridium botulinum Toxin Typ A[2]	3 326,15 €
Valproinsäure[1]	73,66 € bis 220,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

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:

[4] Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird für Flunarizin eine begrenzte Behandlungsdauer von sechs Monaten zugrunde gelegt. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Galcanezumab	7 652,32 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA mit Wirkung vom 19. September 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. März 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Galcanezumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung 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.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Galcanezumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Galcanezumab
- **Handelsname:** Emgality®
- **Therapeutisches Gebiet:** Migräne-Prophylaxe (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-445)

Modul 1
(PDF 242,2 kB)

Modul 2
(PDF 325,6 kB)

Modul 3
(PDF 981,4 kB)

Modul 4
(PDF 5,2 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 2,6 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Galcanezumab (Emgality®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Prophylaxe der Migräne bei Erwachsenen ist:

1. Bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie:
   Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitryptilin.

2. Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:
   Valproinsäure* oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A**.
3. Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Best-Supportive-Care
   Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

** entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne.

Stand der Information: März 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 757,9 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2019
- Mündliche Anhörung: 05.08.2019
  Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Galcanezumab - 2019-04-01-D-445*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.08.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.08.2019 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Galcanezumab

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	19.07.2019
Novartis Pharma GmbH	22.07.2019
Arzmeimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.07.2019
TEVA GmbH/ratiopharm GmbH	22.07.2019
Pharm-Allergan GmbH	22.07.2019
Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)	19.07.2019
Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)	21.07.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2019
Frau Dr. med. Astrid Gendolla, Fachärztin für Neurologie mit Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie und Psychotherapie, Vizepräsidenten der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS) und Regionalbeauftragte der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft	22.07.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Röhrig, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kraemer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Nicolay, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kretschmer, Fr. Prof.Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Koch, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Handrock, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzmeimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Lempert, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bräutigam, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
TEVA GmbH/ratiopharm GmbH						
Schneller, Fr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Glanemann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Diessel, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rath, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pharm-Allergan GmbH						
Fuxa, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
von Hundt, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)						
Reuter, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)						
Gaul, Hr.Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. med. Astrid Gendolla, Fachärztin für Neurologie mit Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie und Psychotherapie, Vizepräsidenten der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS) und Regionalbeauftragte der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft						
Gendolla, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	19. Juli 2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab / Emgality®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Anmerkungen Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Galcanezumab (Emgality®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) zur Nutzenbewertung, publiziert im IQWiG -Bericht Nr. 787 (1) gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO am 1. Juli 2019 sowie zu dem am 1. April 2019 eingereichten Nutzendossier Stellung (2). Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat (3). Im Dossier von Lilly (2) wurde umfassende Evidenz hoher methodischer Güte auf Basis von drei randomisierten, kontrollierten (RCT), doppelblinden Phase 3 Studien (EVOLVE-1, -2 und REGAIN) vorgelegt. Die Resultate belegen, dass Patienten mit episodischer und chronischer Migräne, die in der Vergangenheit bereits mehrere medikamentöse Prophylaktika erfolglos angewendet haben (im Dossier: Teilpopulation bzw. Fragestellung C), deutlich stärker von der Anwendung von Galcanezumab profitierten als von Best-Supportive-Care (BSC). Unter Galcanezumab wurde eine schnelle und anhaltende Reduktion der Migränekopfschmerztage und Kopfschmerztage beobachtet, welche BSC überlegen war. Darüber hinaus verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität stärker als unter BSC. Die Patienten vertrugen die Anwendung von Galcanezumab gut, die Behandlungsabbruchraten aufgrund von UE waren sehr gering. Besonders für Patienten, für die die bisherigen medikamentösen Möglichkeiten ausgeschöpft oder nicht anwendbar sind, ist der Bedarf für zielgerichtete, neue medikamentöse Behandlungsoptionen sehr	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hoch. **<u>Zusammenfassende Stellungnahme von Lilly zur IQWiG-Nutzenbewertung</u>** Für Patienten, welche nur noch für eine Therapie mit BSC infrage kommen (Teilpopulation C), hat die Anwendung von Galcanezumab laut IQWiG-Bewertung **einen Hinweis auf einen erheblichen medizinischen Zusatznutzen gegenüber BSC gezeigt**. Diese Bewertung ergibt sich laut IQWiG aus den in der Gesamtschau durchgehend positiven Effekten für Galcanezumab (1). Die Gesamt-Bewertung des IQWiG deckt sich mit der Bewertung von Lilly, allerdings schätzt Lilly die Evidenzlage und die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einigen Punkten abweichend zum IQWiG ein: 1. <u>Hohes Evidenzniveau:</u> Lilly geht hinsichtlich der Beleglage von einer hohen quantitativen und qualitativen Ergebnissicherheit aus. Die **hohe Ergebnissicherheit** ergibt sich aus dem Vorliegen von insgesamt drei RCT(s), welche jeweils eine hohe Güte der Evidenzstufe 1b sowie niedrige Verzerrungspotentiale auf Studien- und Endpunktebene aufweisen. Die Effektrichtungen waren in den jeweiligen Studien über die Mehrheit der betrachteten Endpunkte konsistent. Die Darstellung im Dossier erfolgte durchgehend transparent und unabhängig vom jeweiligen Resultat. Hieraus ergibt sich nach Auffassung von Lilly ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Galcanezumab ggü. BSC bei Patienten in Teilpopulation C. 2. <u>Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u>: In den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien wurde die	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Migräne-spezifischer Lebensqualität (MSQ) Fragebogens erhoben und ausgewertet. In Abstimmung mit den regulatorischen Behörden wurden Schwellenwerte für MSQ-Responder-Analysen ermittelt und in der Auswertung der Patientendaten implementiert. Die Auswertung in den jeweiligen ITT Populationen zeigte eine deutliche, klinisch und statistisch signifikante Verbesserung im MSQ Role Function-Restrictive Domain Score. Diese Informationen finden sich auch in der Fachinformation wieder. Auch im IQWiG-Bericht werden zur Abbildung von Lebensqualitätsveränderungen grundsätzlich der MSQ und die Responderkriterien für die Role Function-Restrictive Domäne anerkannt. Auch die entsprechenden Auswertungen des MSQ im Rahmen der Nutzenbewertung zeigten konsistent eine **klinisch relevante und statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Lebensqualität unter Galcanezumab** als unter BSC. Dieser Vorteil von Galcanezumab ggü. BSC muss nach Auffassung von Lilly in die Nutzenbewertung einfließen. In der folgenden Tabelle („Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“) wird zum Thema der Ergebnissicherheit, Lebensqualität sowie anderen Themen ausführlich Stellung genommen. Alle Ausführungen beziehen sich auf die jeweilige Teilpopulation C der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien, falls nicht abweichend spezifiziert. In kursiver Schrift wurde jeweils vorangestellt die Bewertung des IQWiG zusammengefasst.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 55	**Abbildung der Teilpopulation C anhand der Patienten-Subpopulationen aus EVOLVE-1, -2 und REGAIN** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Gemäß IQWiG-Bericht werden die Analysepopulationen aus allen drei Galcanezumab-Studien als relevant für die Nutzenbewertung von Galcanezumab in der Teilpopulation C angesehen.* *Dennoch wird im IQWiG-Bericht dahingehend eine Einschränkung vorgenommen, dass es für einen Teil der Patienten in den Teilpopulationen unklar sei, ob diese tatsächlich alle Therapieoptionen ausgeschöpft hätten, und somit nur noch für BSC in Frage kämen. Dies zieht letztlich eine Unsicherheit hinsichtlich der Beleglage nach sich.* ***<u>Stellungnahme Lilly</u>:*** Die in die EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien eingeschlossenen Patienten waren entweder Prophylaktika-naiv oder hatten mindestens eine vorherige Migräne-Prophylaxe erhalten, wobei letztere nicht alle den vom G-BA festgelegten Vortherapien (also Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin) entsprachen.	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,

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach den Vorgaben des G-BA, festgehalten in der Niederschrift vom 7. Mai 2018 (4), kommt für Patienten in der Teilpopulation C im Rahmen einer Studie BSC als ZVT auch infrage, wenn die Patienten zuvor auf **mindestens zwei prophylaktische Medikationen** (Wirkstoffklassen), nämlich Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramat (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva), nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA begründet dies damit, dass in der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe zwar idealerweise die verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, aber es **nicht vorausgesetzt** werden kann, dass Patienten auf **alle Therapieoptionen** vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt. Hierauf hat Lilly für die Nutzenbewertung nur solche Patienten berücksichtigt, die mindestens zwei Migräne-Prophylaxen erhalten hatten, und diese aufgrund von fehlendem Ansprechen, unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit abbrachen. Hierbei mussten mindestens zwei dieser Vortherapien Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin beinhalten. Mit diesem Vorgehen **folgte Lilly den Vorgaben des G-BA**. Im IQWiG-Bericht wird entgegen der Vorgaben des G-BA	Amitryptilin, 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, Amitryptilin) 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. 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

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hervorgehoben, in den Galcanezumab-Studien seien Patienten mit Versagen auf ≥ 3 Vortherapien verschiedener Wirkstoffklassen von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Gemäß Studienprotokoll sei zwar ein fehlendes Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeit nicht als Therapieversagen gewertet worden. Dennoch könne nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten bereits alle Therapie-Optionen durchlaufen hätten. Hierzu folgende Kommentierung von Lilly: 1. Lilly setzte die Vorgaben des G-BA hinsichtlich der Anzahl und Art der medikamentösen Vortherapien für Teilpopulation C vollständig und ohne Einschränkung um; siehe auch obiger Absatz (4). 2. In der klinischen Praxis ist davon auszugehen, dass nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten alle verfügbaren Arzneimittel zulassungskonform zum Einsatz kommen können, nicht zuletzt wegen der Gegenanzeigen und Warnhinweise der jeweiligen Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe. Diese Annahme wird bestätigt durch eine GKV-Routinedatenanalyse: In der Versorgungsrealität ist der Anteil der Patienten, die drei oder mehr Prophylaktika unterschiedlicher Wirkstoffklassen erhalten haben, sehr gering (unter 1%) (5). Zusammenfassend **erfüllt Lilly vollständig die Vorgaben** des	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	G-BA, und die Patientenpopulation bildet darüber hinaus **adäquat den klinischen Versorgungsalltag** ab. Daher ist aus Sicht von Lilly keine Unsicherheit bzgl. der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Patientenpopulation gegeben.	
S. 24	**Umsetzung der ZVT (BSC) in EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Im IQWiG-Bericht wird erläutert, dass die Behandlung im Placebo-Arm der jeweiligen Studien als Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen werden könne. Dies sei allerdings mit Einschränkungen verbunden, die bei der Ableitung des Zusatznutzens bzgl. der Ergebnissicherheit berücksichtigt würden. Einschränkungen beträfen die gemäß Studienprotokoll erlaubten bzw. nicht erlaubten Begleittherapien:* • *Die Liste erlaubter Akutmedikation gemäß Studienprotokoll umfasse nicht alle in Deutschland zugelassenen bzw. empfohlenen Therapieoptionen (z.B. sei Metamizol nicht aufgeführt; die Anwendung von Frovatriptan, Naratriptan und Zolmitriptan zur Behandlung der menstruationsassoziierten Migräne sei ausgeschlossen gewesen).*	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• *Begleitende Anwendung von Akupunktur sowie Chiropraktik, Physiotherapie und Transkutane elektrische Nervenstimulation im Kopf-Hals-Bereich sei gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt gewesen.* ***Stellungnahme Lilly:*** Die drei pivotalen Studien EVOLVE-1, -2 und REGAIN waren internationale, multizentrische Studien, d.h. es wurden nationale bzw. regionale Leitlinien bzgl. BSC im Studiendesign berücksichtigt. Auf Grundlage nationaler bzw. regionaler Leitlinien-Empfehlungen und Arzneimittelzulassungen erstellte Lilly im Zuge der Studienplanung für jedes teilnehmende Land eine Liste mit erlaubten Arzneimitteln zur begleitenden Akuttherapie, welche die gegenwärtigen medikamentösen Behandlungsstrategien adäquat widerspiegeln. Die in dieser Liste enthaltenen Arzneimittel waren für die Patienten im ePRO-Diary über ein Drop-Down Menü individuell auswählbar, darunter auch Metamizol. Somit war es den Patienten z.B. auch erlaubt, Metamizol zur Symptomkontrolle im Rahmen der Studien anzuwenden. Aus den Einzelfallbeschreibungen (sog. Patient Narratives) im Anhang der Studienberichte geht hervor, dass Patienten dieses Arzneimittel im Verlauf der Studien auch eingenommen haben. Hinsichtlich der Anwendung von **Frovatriptan, Naratriptan und Zolmitriptan** zur Behandlung der menstruationsassoziierten	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Migräne ist anzumerken, dass alle drei Arzneimittel zur Behandlung einer **akuten Migräne-Attacke erlaubt** waren, jedoch nicht als Kurzprophylaxe angewendet werden durften. Hinsichtlich der im IQWiG-Bericht im Rahmen einer BSC geforderten **nicht-medikamentösen Therapien**, wie Akupunktur, Chiropraktik, Physiotherapie und transkutane elektrische Nervenstimulation: Der G-BA bezieht hierzu in seiner Beratung vom 23. März 2018 eindeutig Stellung, indem er sich explizit gegen nicht-medikamentöse Therapien als Bestandteil der ZVT positioniert: „Eine nicht-medikamentöse Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt." (4). Außer den zuvor beschriebenen Therapien stand es den Patienten in den Galcanezumab-Studien frei, nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie z.B. Ausdauersport, Anwendung von Entspannungstechniken, etc., zur Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität durchzuführen. Zusammenfassend spiegelt die in den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien angewendete **BSC** die **Empfehlungen in den Leitlinien** wieder, und ist mit den Anforderungen gemäß G-BA Niederschrift vollständig vereinbar. Eine Unsicherheit bzgl. der Umsetzung der ZVT und eine daraus sich ergebene etwaige Ergebnisunsicherheit sind daher nicht gegeben.	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56 f.	**Bewertung des Anteils ersetzter bzw. fehlender Daten und Schlussfolgerungen für das Verzerrungspotential** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Gemäß IQWiG-Bericht wird jeweils über die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität der Anteil ersetzter bzw. fehlender Werte als hoch bewertet. Dies führe zu einem hohen Verzerrungspotential für die Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte.* ***Stellungnahme Lilly:*** Insgesamt zeichneten sich die EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien durch **hohe Compliance-Raten bzw. Rücklaufquoten** aus. Die **Compliance** für die Nutzung des ePRO Diary war in allen drei Studien in der ITT Population C zu Baseline und zu den Einzelmonaten in beiden Behandlungsarmen **über 90%**; aus dem ePRO Diary wurden die Einträge der Migränekopfschmerztage-basierten Variablen abgeleitet ((2) Anhang G-Tabelle 4-3). Auch hinsichtlich der PGI-S, PGI-I und MSQ Fragebögen war über alle drei Studien und über alle Erhebungsmonate die Vollständigkeit der Daten hoch und betrug in allen Fällen über 70%. In den ersten drei Monaten der EVOLVE-1 und -2 Studien hatten nur vier Patienten fehlende Werte. Ab Monat 4 bis einschließlich Monat 6 lagen über beide EVOLVE Studien für lediglich einen	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten im Galcanezumab-Arm keine Daten vor, im BSC-Arm lagen in Abhängigkeit des Einzelmonats und der betrachteten EVOLVE Studie von min. zwei Patienten bis max. sechs Patienten keine Daten vor. Auch in der REGAIN Studie hatten nur wenige Patienten fehlende Werte (min-max: zwei bis neun Patienten pro Behandlungsarm). Für die meisten Patienten entstanden fehlende Werte durch den Abbruch der Studie. Hierbei war kein Muster oder eine bestimmte Häufung einzelner Gründe für den Studienabbruch erkennbar. Zusammenfassend lassen sich aus den wenigen Patienten mit fehlenden Werten keine hohen Verzerrungspotentiale schlussfolgern.	
S. 58	**Erläuterung zur Verwendung des gruppierten Logit-Modells für binomialverteilte Daten mit LOCF-Ersetzung fehlender Werte** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Im IQWiG-Bericht wird festgestellt, dass die im Dossier von Lilly dargestellte statistische Auswertung binärer, auf den monatlichen Migränekopfschmerztagen basierenden Variablen mittels gruppiertem Logit-Modell von den jeweiligen statistischen Analyseplänen abwichen. Eine Begründung für die Abweichung vom Analyseplan und eine detaillierte Erläuterung des Modells, insbesondere zur Gruppierung, z. B. durch eine Quellenangabe, sei laut IQWiG-Bericht von Lilly nicht vorgenommen worden. Diese*	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Umstände könnten zu potenziell hoch verzerrten Ergebnissen der betroffenen Endpunkte beitragen. ***Stellungnahme Lilly:*** Gemäß statistischer Analysepläne der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien wurden binäre Variablen präspezifiziert mittels verallgemeinerter linearer gemischter Modelle (GLIMMIX) ausgewertet. Ergebnisse dieser Auswertungen sind in den entsprechenden Studienberichten zu finden. In der ITT Population C führte die Verwendung dieses präspezifizierten Modells aufgrund der geringen Fallzahlen zu numerischen Problemen. Die Analysemodelle konvergierten in einer Vielzahl der untersuchten Migränekopfschmerztag-basierten Endpunkte nicht. Daher wurde für die Auswertung dieser Endpunkte auf ein gruppiertes Logit-Modell zurückgegriffen (6). Das statistische Modell wird in Modul 4 des Dossiers erläutert: Für die Berechnung der Anteile der Patienten mit Response gemittelt über die Einzelmonate in Prozent, sowie der zugehörigen RR, OR und RD mit p-Werten und 95% KI wurde ein **nach Patienten gruppiertes Logit-Modell** für binomialverteilte Daten (Binomialregression) mit einem Term für Behandlung herangezogen. Die binomialverteilten Daten setzen sich aus der Anzahl der Monate mit Response und der Anzahl der Monate unter Beobachtung zusammen (6).	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Einstufung des Verzerrungspotentials für die Auswertung der Migränetage/Monat als hoch erscheint mit dem zuvor Gesagten nicht gerechtfertigt.	
S. 59	**Metaanalytische Auswertung der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Im IQWiG-Bericht wurden die Ergebnisse der EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien unter Verwendung eines Modells mit festem Effekt (inverse Varianz) metaanalytisch zusammengefasst (eigene Berechnungen durch das IQWiG). Wurde anhand des Q-Tests keine statistisch signifikante Heterogenität zum Niveau von 0,05 zwischen den EVOLVE-1/-2 und REGAIN Studien festgestellt, wurden die Ergebnisse der Metaanalyse zur Ableitung des Zusatznutzens vom IQWiG herangezogen. Unterschiede in der Anzahl der Migränetage/Monat sowie Kopfschmerztage/Monat zu Baseline, die zwischen den EVOLVE-1/-2 Studien und REGAIN Studien auftreten, könnten laut IQWiG-Bericht als mögliche Effektmodifikatoren untersucht werden.* ***Stellungnahme Lilly:***	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im eingereichten Dossier von Lilly wurden nur die EVOLVE-1 und -2 Studien (beide Studien an Patienten mit episodischer Migräne) metaanalytisch zusammengefasst, die REGAIN Studie wurde separat dargestellt. Die EVOLVE-Studien wurden als Schwesterstudien mit derselben Fragestellung und identischem Studiendesign zu episodischer Migräne konzipiert. Sie unterschieden sich aber in den geografischen Regionen (EVOLVE-1: Nordamerika; EVOLVE-2 Studie: Nord- und Südamerika, Europa und Asien). Dagegen wurde die REGAIN Studie mit Patienten durchgeführt, welche an chronischer Migräne litten. Damit unterschieden sich die Patienten in EVOLVE-1/-2 (episodische Migräne) und REGAIN (chronischer Migräne) in krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline, insbesondere hinsichtlich der Anzahl der Migränekopfschmerztage. Darüber hinaus war die doppelblinde Behandlungsphase in den EVOLVE-1 und -2 Studien jeweils doppelt so lang wie in der REGAIN Studie (6 Monate vs. 3 Monate). Auch binäre Endpunkte und die darin implementierten Ansprechkriterien unterscheiden sich teils zwischen episodischer und chronischer Migräne. So gilt gemäß Leitlinie für Patienten mit chronischer Migräne eine Reduktion der monatlichen Migränen um mindestens 30% als klinisch relevant, bei Patienten mit episodischer Migräne müssen jedoch mindestens 50% Reduktion erreicht werden (7). Ähnliches gilt für die anhand des MSQ-RR	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ermittelten Schwellenwerte für die Verbesserung der Lebensqualität (MID für episodische Migräne 25,0; für chronische Migräne 17,14) (3). Den oben genannten Ausführungen folgend hat Lilly das im Dossier dargestellte methodische Vorgehen gewählt. Das Vorgehen des IQWiG, alle drei Studien metaanalytisch zusammenzufassen, erlaubt die Bildung eines Effektschätzers über alle drei Studien und somit gemeinsam für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne. Trotz **unterschiedlicher Strategien zur metaanalytischen Auswertung** der Studienergebnisse sind die gezogenen Schlussfolgerungen im Dossier und IQWiG-Bericht konsistent und ergeben **in beiden Fällen einen erheblichen Zusatznutzen von Galcanezumab ggü. BSC** für **Patienten mit episodischer und chronischer Migräne** in Teilpopulation C.	
S. 64 ff.	**Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des MSQ** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Im IQWiG-Bericht wird zum einen zur Auswahl der Responsekriterien für die einzelnen MSQ-Domänen Stellung genommen. Das IQWiG kommt hier zu dem Schluss, dass lediglich für die RFR (Role Function-Restrictive-Domäne) des MSQ von*	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer hohen methodischen Güte der MID von 25,0 (für episodische Migräne) bzw. 17,14 (für chronische Migräne) ausgegangen werden kann. *Die Responsekriterien für die RF- und EF-Domänen (Role Preventive bzw. Emotional Function) seien zwar in den jeweiligen Studienprotokollen im Rahmen der explorativen Studienziele präspezifiziert gewesen, letztlich aber nicht im Studienbericht ausgewertet worden. Dennoch hätte Lilly diese Responsekriterien ohne Angabe von Gründen für die Nutzenbewertung herangezogen.* *In der Folge zieht das IQWiG die jeweiligen Responsekriterien für keine der MSQ-Domänen heran, sondern nimmt die Ableitung des Zusatznutzens über die Veränderung der Domänen Scores ggü. Baseline vor und zwar anhand einer Metaanalyse über alle drei Studien, also EVOLVE-1, -2 und REGAIN. Basierend auf der Lage der 95% Konfidenzintervalle der standardisierten Mittelwertdifferenzen lässt sich gemäß IQWiG kein Zusatznutzen für Galcanezumab bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ableiten.* *Zum anderen wird im IQWiG-Bericht festgehalten, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung von Lilly für die Darstellung der MSQ-basierten Endpunkte nicht ausgeschlossen werden könne, da Lilly nicht die Ergebnisse aus den metaanalytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien zur*	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung herangezogen hätte (im Gegensatz zu den anderen im Dossier dargestellten Endpunkten). ***Stellungnahme Lilly:*** Im Nachfolgenden werden die oben beschriebenen Punkte des IQWiG adressiert: *1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung im Dossier* Im Dossier ist von Lilly eine **ergebnisunabhängige Berichterstattung der MSQ-basierten Endpunkte und aller weiteren untersuchten Endpunkte** erfolgt. Die Ergebnisse der MSQ-basierten Endpunkte für die jeweiligen Einzelstudien und die metaanalytisch zusammengefassten EVOLVE-1 und -2 Studien wurden vollständig, transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auch die statistischen und medizinisch-wissenschaftlichen Gründe für den Verzicht des Heranziehens der metaanalytischen Auswertung für die Ableitung des Zusatznutzens wurden im Dossier transparent erläutert (siehe folgender Punkt 2). *2. Auswertung der EVOLVE-1 und -2 Studien im Dossier methodisch adäquat* Die im Dossier vorgenommene Ableitung des Zusatznutzens für die **Lebensqualität (MSQ)** auf **Basis der EVOLVE-2** Studie ist sowohl aus statistischen als auch medizinisch-wissenschaftlichen Gründen adäquat. Laut IQWiG-Methodenpapier muss bei Vorliegen von mindestens zwei Studien (in diesem Fall EVOLVE-1 und -2 bei	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionaire (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). 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

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	episodischer Migräne) zunächst geprüft werden, ob sich aufgrund der vorhandenen Heterogenität im Rahmen einer Metaanalyse sinnvoll ein gemeinsamer Effektschätzer bilden lässt oder nicht. Der Vergleich der Ergebnisse der MSQ-basierten Endpunkte zeigte hier teils Heterogenität zwischen den jeweiligen ITT Populationen C der EVOLVE-1 und -2 Studien. Daher wurde im Dossier von einer Ableitung des Zusatznutzens bzgl. Lebensqualität von den gepoolten EVOLVE-1/-2 Studien abgesehen. Auch wenn es sich bei den EVOLVE-1 und -2 Studien um Schwesternstudien handelt und diese laut IQWiG-Bericht per se metaanalytisch für die Bildung eines Effektschätzers zusammengefasst werden können, ist eine getrennte Betrachtung der Studien bei vorhandener Heterogenität des betrachteten Endpunktes methodisch angemessen. Zusammenfassend wurde der Zusatznutzen, ermittelt anhand des MSQ bei Patienten mit episodischer Migräne, ausgehend von der EVOLVE-2 Studie von Lilly sachgerecht abgeleitet: Die EVOLVE-2 wies im Vergleich zur EVOLVE-1 Studie eine erheblich größere Stichprobe auf, und im Gegensatz zu EVOLVE-1 waren auch Patienten aus europäischen Studienzentren eingeschlossen (siehe auch (2)). Daher ist die EVOLVE-2 Studie auch für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext von noch größerer Relevanz als die EVOLVE-1 Studie. *3. Wahl der Minimal Important Difference (MID) für die MSQ-Domänen*	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Bewertung, ob ein beobachteter Unterschied zwischen zwei Behandlungsarmen für Patienten relevant ist, kann auf Basis von Responderanalysen oder von Mittelwertdifferenzen vorgenommen werden. Da gemäß IQWiG Methodenpapier die Responderanalyse in der Hierarche einen höheren Stellenwert als die Mittelwertdifferenz einnimmt, wurde von Lilly zur Ableitung des Zusatznutzens auf die Responderanalysen zurückgegriffen. Im IQWiG-Bericht wird der Einschätzung von Lilly zugestimmt, dass die MID für die MSQ-RFR Domäne eine hohe methodische Güte aufweisen (25,0 für episodische Migräne bzw. 17,14 für chronische Migräne). Hinsichtlich der MSQ-EF und –RP Domänen wurde auf publizierte MID mit den strengsten Ansprechkriterien zurückgegriffen (8). Die Begründung für dieses Vorgehen wurde in Modul 4 des Dossiers gegeben (2). Des Weiteren handelt es sich nach Auffassung von Lilly bei den zitierten MID um Responsekriterien auf individueller Ebene (9). Dem obigen Vorgehen folgend, zeigte sich in der EVOLVE-2 Studie (episodische Migräne) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Galcanezumab ggü. BSC hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität im MSQ-RFR und – RP Score (in REGAIN [chronische Migräne]: statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Galcanezumab ggü. BSC für die	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verbesserung des MSQ-RP Score) (2). *Vergleich der Resultate der verschiedenen methodischen Vorgehensweisen von IQWiG und G-BA* Auch die vom IQWiG herangezogenen MSQ Mittelwertdifferenzen über die gepoolten EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien ergab **über die MSQ-Domänen jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Galcanezumab**. Diese Beobachtung unterstützt somit die Schlussfolgerungen aus der Responderanalyse für einen Zusatznutzen in der Zielgröße der Lebensqualität.	
Nachfolgende Punkte beinhalten lediglich ergänzende Erläuterung zur Epidemiologie und zu Kosten.		
S. 77	**Verwendung der administrativen Prävalenz für das Jahr 2016 zur Herleitung der Patientenpopulation unter Verwendung des M2Q-Kriteriums** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Gemäß IQWiG-Bericht wird der Einsatz des M2Q-Kriteriums als grundsätzlich sinnvoll erachtet. Es werden zwei Aspekte aufgeführt, die zu einer potenziellen Unterschätzung der Größe der Patientenzahlen führen könnten. Zum einen würden durch das M2Q-Kriterium diejenigen Fälle nicht berücksichtigt, für welche die*	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Migränediagnose 1-mal im Jahr 2016 sowie mindestens 1 weiteres Mal nach dem Jahr 2016 gestellt wurde. Zudem könnte es zu einer potentiellen Unterschätzung kommen, da nicht die auf Basis der Routinedatenanalyse prognostizierte administrative Prävalenz für das Jahr 2019 verwendet wird. ***Erläuterung Lilly:*** Lilly stimmt zu, dass es durch den Einsatz des gängigen M2Q-Kriteriums zu einer potenziellen Unterschätzung bei der Herleitung der Zielpopulation kommen könnte. Die potenzielle Unterschätzung birgt jedoch weniger Fehleranfälligkeit als der Einschluss von Fällen mit (einmaliger) Fehldiagnose. Da prognostizierte Prävalenzraten im Allgemeinen mit Unsicherheiten behaftet sind, wird die Verwendung der zuletzt verfügbaren validierten Prävalenz aus dem Jahr 2016 als angemessener erachtet.	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 77	**Verwendung von Daten des Adelphi-Programmes zur Herleitung der Anteile von Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Gemäß IQWiG-Bericht ist es adäquat, den Anteil von Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zu berücksichtigen, da Erwachsene mit Migränediagnose erst ab 4 Migränetagen pro Monat zur Zielpopulation gehören. Für die herangezogenen Anteile aus dem Adelphi-Programm sei jedoch unklar, wie die Stichprobe rekrutiert wurde und ob ausschließlich Erwachsene berücksichtigt wurden.* ***Erläuterung Lilly:*** Das Vorgehen zur Rekrutierung teilnehmender Ärzte an Adelphi-Programmen, genauer Adelphi Disease Specific Programs (DSP), ist bei Anderson et al. beschrieben (10). Potentiell in Frage kommende Ärzte wurden anhand öffentlich zugänglicher Listen medizinischer Fachkräfte nach spezifischen vordefinierten Auswahlkriterien von lokalen DSP-Feldteams identifiziert. Bei dem im Dossier zitierten Adelphi-Programm zur Migräne (Migraine DSP) wurden die folgenden Auswahlkriterien zur Selektion der teilnehmenden Ärzte im ambulanten Setting verwendet (11): - Facharzt für Allgemeinmedizin mit aktiver Behandlung von Migränepatienten (mindestens 10 Patienten mit Migräne in	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem durchschnittlichen Monat) oder - Facharzt für Neurologie mit aktiver Behandlung von Migränepatienten (mindestens 20 Patienten mit Migräne in einem durchschnittlichen Monat). Identifizierte Ärzte, welche die vordefinierten Teilnahmekriterien des Adelphi-Programms erfüllten, wurden anschließend zur Teilnahme an der Befragung eingeladen. Um eine potenzielle Selektionsverzerrung aufgrund unterschiedlicher Bevölkerungsdichten in verschiedenen geografischen Regionen zu vermeiden, wird in dicht besiedelten Gebieten eine entsprechend größere Anzahl von Ärzten als in dünn besiedelten Gebieten identifiziert (10). Teilnehmende Ärzte wurden gebeten, einen Fragebogen für die nächsten neun zu behandelnden Patienten auszufüllen, welche die nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen sollten (11): - 18 Jahre oder älter und - gesicherte Migränediagnose. Die Bestimmung der Eignung der Patienten für das Adelphi-Programm erfolgte ausschließlich durch die teilnehmenden Ärzte. Da aus GKV-Routinedaten keine Informationen zu der Anzahl von Migränetagen gewonnen werden können, ist zur Herleitung der Größe der Zielpopulation zusätzlich auf die Ergebnisse des Adelphi-Programms zurückgegriffen worden. Auch wenn das	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Übertragen von Ergebnissen unterschiedlicher Datenquellen gewisse Unsicherheiten birgt, ist **es notwendig, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass Erwachsene mit Migränediagnose erst ab 4 Migränetagen pro Monat zur Zielpopulation gehören**. Zudem wird das herangezogene Adelphi-Programm aufgrund der vergleichbaren Einschlusskriterien zur verwendeten GKV-Routinedatenanalyse (18 Jahre oder älter, gesicherte Migränediagnose) und der methodisch robusten Datenerfassung als eine valide Datenquelle mit ausreichend guter Übertragbarkeit gewertet.	
S. 78	**Herleitung des Anteils von Patienten mit Verordnungen von Valproinsäure** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Gemäß IQWiG-Bericht ist die Herleitung des Anteils von Patienten mit Verordnungen von Valproinsäure mit Unsicherheiten verbunden, da dem Anteil eine Approximation der Patienten zugrunde läge, die alle Wirkstoffgruppen vor dem Jahr 2008 erhalten haben. Dies sei mit Unsicherheiten verbunden, da keine weiteren Angaben zur verwendeten Approximation vorlägen und der ermittelte Anteil deutlich über dem Anteil derjenigen Erwachsenen läge, die alle vier Wirkstoffklassen aus Schritt 3a verordnet bekamen.* ***Erläuterung Lilly:***	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Ermittlung des Anteils von Patienten, die bereits als letzte Prophylaxe-Option mit Valproinsäure behandelt wurden, wurde in der durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse nicht nur der Anteil von Patienten ermittelt, der alle Wirkstoffklassen aus Schritt 3a (Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin), Clostridium botulinum Toxin Typ A und Valproinsäure verordnet bekommen hat (0,01%), sondern in einer Annäherung auch der Anteil von allen Patienten mit einer Verordnung von Valproinsäure (unabhängig davon, ob auch Verordnungen für die anderen Wirkstoffe zur Migräne-Prophylaxe vorlagen). Durch diese Annäherung wurde zu berücksichtigen versucht, dass einige Migräne-Patienten wegen Kontraindikationen und/oder Warnhinweisen einzelne oder mehrere Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe nicht verordnet bekommen konnten. Beispielsweise weisen 27,4% der deutschen Bevölkerung mit Kopfschmerz-Diagnosen eine depressive Episode (F32) und 10,5% eine rezidivierende depressive Episode (F33) auf (12). Dabei sind Antihypertensiva und Flunarizin beispielsweise relativ oder absolut kontraindiziert bei depressiven Erkrankungen (7) und auch Topiramat sollte nur mit Vorsicht verordnet werden (13). Da Valproinsäure laut Off-Label-Use-Beschluss (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) erst zur Migräne-Prophylaxe verordnet werden darf, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	botulinum-Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne) nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist, wurde angenommen, dass nur Patienten Valproinsäure verordnet bekommen, die auf alle anderen Wirkstoffe zur Migräne-Prophylaxe nicht angesprochen haben oder wegen einer Gegenanzeige und/oder eines Warnhinweis für diese nicht infrage kamen. Aufgrund dieser zwei abweichenden Herangehensweisen zur Berechnung des Anteils von Patienten, die bereits mit Valproinsäure behandelt wurden, unterscheidet sich der Anteil von Patienten mit Verordnungen aller sechs Wirkstoffklassen (inkl. Valproinsäure; 0,01%) von dem Patientenanteil, der nur aus der Valproinsäure-Verordnung bestimmt wird (0,71%) (5). Aufgrund der zahlreichen Gegenanzeigen und/oder Warnhinweise der anderen Wirkstoffe und der Tatsache, dass Ärzte Valproinsäure erst als letzte Option verschreiben dürfen, wird der Anteil von 0,71% als validere Annäherung erachtet (unter Berücksichtigung der Nicht-Eignung vieler Migräne-Patienten für Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A).	
S. 79	**Herleitung des Anteils von Patienten, die nicht für Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A geeignet sind** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Gemäß IQWiG-Bericht sind die angeführten Anteilswerte für eine*	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontraindikation gegenüber Valproinsäure und/oder Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht unmittelbar der zitierten GKV-Routinedatenanalyse zu entnehmen. Die Herleitung der Anteilswerte sei unklar und daher mit Unsicherheit behaftet. Zudem könnte der bestimmte Anteilswert – wie bereits vom pU adressiert – überschätzt sein, da der Anteilswert auch Patienten und Patientinnen enthalten könnte, die keiner weiteren Migräneprophylaxe mehr bedürfen. ***Erläuterung Lilly:*** Lilly stimmt zu, dass die Anteilswerte für eine Kontraindikation gegenüber Valproinsäure und/oder Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht unmittelbar aus der zitierten GKV-Routinedatenanalyse zu entnehmen sind. Die Anteilswerte wurden jedoch aus den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse hergeleitet. Zur Schätzung des Anteilswertes von Migräne-Patienten mit einer Kontraindikation oder eines Warnhinweises für Valproinsäure und Clostridium botulinum-Toxin Typ A wurden Patienten aus der GKV Routinedatenanalyse betrachtet, die alle vier Wirkstoffklassen aus Fragestellung A (0,07%) und Patienten, die alle sechs Wirkstoffklassen aus Fragestellung A und B zur Migräne-Prophylaxe verordnet bekamen (0,01%). Anhand des Quotienten (0,01%/0,07%) wurde ermittelt, dass 14,3% der Migräne-Patienten, die alle vier Wirkstoffklassen aus	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragestellung A verordnet bekamen, auch Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A verordnet bekamen. Umgekehrt haben 85,7% (100% - 14,3%) der Migräne-Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose in der GKV-Routinedatenanalyse weder Valproinsäure noch Clostridium-botulinum-Toxin Typ A verordnet bekommen. Aufgrund des Fehlens valider Daten zu Kontraindikationen und Warnhinweisen wurde aufbauend darauf angenommen, dass 85,7% der Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose nicht geeignet für Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A sein könnten. Dieser Anteil kann deutlich überschätzt sein, da Patienten möglicherweise für gewisse Zeiträume – nach einer ausreichend langen und effektiv durchgeführten medikamentösen Prophylaxe - keiner weiteren Migräne-Prophylaxe mehr bedürfen könnten. Auch wenn der so ermittelte Anteilswert überschätzt sein könnte, ist zu beachten, dass nur 3% aller Patienten mit Migräne-Diagnose eine chronische Migräne-Diagnose aufweisen (5) und damit für eine Behandlung mit Clostridium-botulinum Toxin Typ A in Frage kommen. Aufgrund der teratogenen Eigenschaft von Valproinsäure ist zudem ebenfalls davon auszugehen, dass nur wenige Migräne-Patientinnen für eine Prophylaxe mit Valproinsäure geeignet sind. Daher erscheint es äußert wichtig, die Nicht-Eignung für Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A in der	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Herleitung der Zielpopulation zu operationalisieren.	
S. 80	**Verwendung der in den Fachinformationen genannten Dosierungen (zugelassene Dosierung) statt der empfohlenen Dosierung bei Topiramat und Amitriptylin** ***Kurzzusammenfassung IQWiG-Bewertung:*** *Gemäß IQWiG-Bericht liefert der pU zum Verbrauch je Arzneimittel für Topiramat und Amitriptylin zusätzlich Angaben auf Basis einer breiteren Dosisspanne (neben der empfohlenen Dosis).* ***Erläuterung Lilly:*** Lilly stimmt zu, dass die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramat 100 mg/Tag (verteilt auf zwei Dosen) beträgt. Neben der empfohlenen Gesamttagesdosis von 100 mg/Tag können einige Patienten jedoch laut Fachinformation (13) von einer Gesamttagesdosis von 50 oder auch von 200 mg/Tag profitieren. Daher wird es von Lilly als wichtig erachtet, diese breitere Dosispanne sowohl bei der Ermittlung der Gesamtwirkstoffmenge pro Jahr als auch bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten zu	Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berücksichtigen. Ähnlich verhält es sich mit Amitriptylin. Der empfohlene Dosisbereich von Amitriptylin beträgt 25-75 mg täglich. Dosierungen über 100 mg sollten mit Vorsicht angewendet werden (14), womit nach Lillys Verständnis auch Dosierungen von 100mg fachinformationskonform wären.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 787.2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Galcanezumab_D-445.pdf.

2. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Galcanezumab (Emgality®) Modul 4 A - Migräne-Prophylaxe. 2019.

3. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation - Emgality.2018. Available from: www.fachinfo.de.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-299 - Galcanezumab zur Prophylaxe der Migräne in erwachsenen Patienten. 2018.

5. Team Gesundheit GmbH. Epidemiology, clinical characteristics of and current utilization patterns in patients with migraine and cluster headache in Germany. Studienbericht. 2018.

6. Fahrmeir L, Kneib T, Lang S. Regression - Modelle, Methoden und Anwendungen: Springer; 2009.

7. Diener H-C, Gaul C., P. K. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Migräne, S1-Leitlinie.2018 November 2018. Available from: www.dgn.org/leitlinien.

8. Dodick DW, Silberstein S, Saper J, Freitag FG, Cady RK, Rapoport AM, et al. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. Headache. 2007;47(10):1398-408.

9. Ford JH, Ayer DW, Zhang Q, Carter JN, Leroux E, Skljarevski V, et al. Two randomized migraine studies of galcanezumab: Effects on patient functioning and disability. Neurology. 2019.

10. Anderson P, Benford M, Harris N, Karavali M, Piercy J. Real-world physician and patient behaviour across countries: Disease-Specific Programmes - a means to understand. Current medical research and opinion. 2008;24(11):3063-72.

11. Adelphi Real World. Migraine VI DSP. Treatment Dashboard. 2018.

12. Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J. BARMER Arztreport 2017. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 1. 2017.

13. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation - Topiramat Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten2017 November 2018. Available from: www.fachinfo.de.

14. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Amitriptylin-CT 25 mg / 75 mg Tabletten2017 Februar 2018. Available from: www.fachinfo.de.

5.2 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	22. Juli 2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab (Migräne), IQWiG-Bericht Nr. 787, A19-28, Version 1.0, Stand: 27.06.2019
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Bericht Tabelle 7, S. 20 (pdf: S. 29) sowie S. 21, letzte 5 Zeilen/ S.22, Zeile 1 (pdf: S. 30/31) sowie Tabelle 6/ Fußnote d/ S. 19 (pdf: S. 28)	Anmerkung: Im IQWiG-Bericht finden sich unterschiedliche Angaben zum Einsatz von Clostridium-botulinum-Toxin in den 3 Zulassungsstudien EVOLVE-1, -2 und REGAIN. So war gemäß Tabelle 7 sowie gemäß der Ausführungen auf Seite 21 (Ende)/ 22 (1. Zeile) des IQWiG-Berichts eine fehlgeschlagene Migräneprophylaxe mit Clostridium-botulinum-Toxin A oder B in der Vorbehandlung erlaubt. An anderer Stelle heißt es für alle 3 Studien wie folgt: „Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die bereits auf ≥ 3 Wirkstoffklassen medikamentöser Migräneprophylaxen mit hoher Evidenzstufe (A oder B) der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines [3] sowie Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B nicht angesprochen haben“ (Tabelle 6, Fußnote d, IQWiG-Bericht S. 19). Die Novartis Pharma bittet um Klärung der unterschiedlichen Angaben. Vorgeschlagene Änderung: keine	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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Juli 2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab (Migräne), Nr. 787, A19-28, Version 1.0, Stand: 27.06.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Für Kopfschmerzen besteht eine Lebenszeitprävalenz von etwa 66 %, 12–16 % davon entfallen auf Migräne (1). Die Prävalenz ist bei Frauen dreimal höher als bei Männern. Obwohl nur 6 % der Männer betroffen sind, ist Migräne eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei Männern. Migräne ist einerseits eine häufige Ursache für vorübergehende körperliche Einschränkungen und andererseits aber auch mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise Depression, Epilepsie und vaskulären Erkrankungen assoziiert (1). Klinisch äußert sich die Migräne durch Attacken heftiger, häufig einseitiger pulsierender oder pochender Kopfschmerzen. Begleitend können Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Gerüchen auftreten. Die Intensität der Attacken ist stark variabel, die Dauer beträgt zwischen 4 und 72 Stunden (2). Die deutsche S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ leitet die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne aus dem besonderen Leidensdruck, der Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs ab. Zusätzliche Kriterien (nicht evidenzbasiert) für eine medikamentöse Prophylaxe sind: drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen; Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten; Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptanen) nicht ansprechen; Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können; bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat; bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder langanhaltenden Auren; nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktursachen (3). Als Ziele der medikamentösen Prophylaxe werden die Reduktion von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln angegeben. Eine Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe wird bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von 50 % oder mehr postuliert (3). Eine chronische Migräne (CM) besteht, wenn bei Migränepatienten Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat für länger als drei Monate auftreten und ≥ 8 Migränekopfschmerztage pro Monat bestehen (2). Wenn dies nicht erfüllt ist, spricht man von einer episodischen Migräne (EM). Zur Migräneprophylaxe werden in Deutschland eingesetzt: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Amitriptylin, Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botulinumtoxin Typ A). Aufgrund der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel kommen für nicht vorbehandelte Patienten die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin als Mittel der ersten Wahl infrage. Zwischen diesen Wirkstoffen besteht keine klare, evidenzbasierte Präferenz. Gleichwohl ist z. B. Flunarizin nur zugelassen, wenn die Behandlung mit Betablockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat (4), und Topiramat nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden (5).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wenn diese First-line-Wirkstoffe ohne Erfolg bleiben oder nicht geeignet sind, z. B. aufgrund von Kontraindikationen, können Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A eingesetzt werden. Botulinumtoxin Typ A ist bei CM bei Patienten zugelassen, die auf prophylaktische Migränebehandlung nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (6). Valproinsäure darf zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen ab 18 Jahren im Rahmen des Off-Label-Use nur eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist (7). Mit Galcanezumab wurde der zweite monoklonale Antikörper, der sich spezifisch gegen das Migräne auslösende Neuropeptid Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) richtet, in den Markt eingeführt. Galcanezumab ist seit 1. April 2019 als subkutane Injektion zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränekopfschmerztagen pro Monat zugelassen. Galcanezumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) hergestellt wird. Galcanezumab bindet an CGRP und hindert dieses somit an der Aktivierung seines Rezeptors. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen (8). Galcanezumab wird subkutan am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms oder in den Gesäßbereich appliziert. Patienten sollen nach angemessener Schulung Galcanezumab selbst verabreichen. Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Galcanezumab einmal monatlich, die Behandlung wird mit einer Initialdosis von 240 mg	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(zwei Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet. Galcanezumab muss im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert werden. Ungekühlt kann das Arzneimittel bis zu sieben Tage bei bis zu 30 °C gelagert werden (8).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 12	**<u>Fragestellung der Dossierbewertung</u>** Die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Migräneprophylaxe erfolgt gemäß der Zulassung von Galcanezumab bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränekopfschmerztagen pro Monat. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Für die Fragestellungen 1 und 2 legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine direkt vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung von Galcanezumab im Vergleich zur ZVT vor. Indirekte Vergleiche wurden vom pU nicht durchgeführt. Für Fragestellung 3 werden für die Nutzenbewertung von Galcanezumab im Vergleich zur ZVT Best Supportive Care (BSC) die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN herangezogen. Es wurde jeweils eine Behandlung mit Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC verglichen. In die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden Erwachsene mit EM und in die Studie REGAIN Erwachsene mit CM eingeschlossen. Alle drei Studien hält das IQWiG für geeignet, jeweils anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von Galcanezumab für erwachsene Patientinnen und Patienten abzuleiten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Galcanezumab

Frage-stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin[b]	Valproinsäure[c] oder Clostridium botulinum Toxin Typ A[d]
3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure[c] oder Clostridium botulinum Toxin Typ A[d]	BSC[e]

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen.

c: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	war oder kontraindiziert ist. d: Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne. e: Als BSC (Best Supportive Care) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 12	**<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>** Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt. **Bewertung der AkdÄ** Die Auswahl der ZVT zu den Fragestellungen 1 und 2 ist aus Sicht der AkdÄ angemessen und entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der üblichen klinischen Praxis (3;9). Für die Fragestellung 3 legte der G-BA zunächst fest, dass die Patienten mit fünf Standardprophylaktika vorbehandelt oder für eine solche Behandlung nicht geeignet sein sollten. Zusätzlich sollte Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A versucht oder die Eignung für diese Therapie ausgeschlossen worden sein. In einem Beratungsgespräch mit dem pU präzisierte der G-BA, dass eine Vorbehandlung mit mindestens zwei Wirkstoffen ausreiche, wenn die anderen Optionen zumindest erwogen wurden. Diese spätere Einschränkung ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da im klinischen Alltag häufig erwartete Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme unter Flunarizin, Amitriptylin oder Valproinsäure, Blutdruckabfall unter Betablockern oder Amitriptylin oder Blasenentleerungsstörungen unter Amitriptylin die Therapieoptionen schon von vornherein begrenzen können. Allerdings führt sie dazu, dass es nicht mehr sichergestellt ist, dass	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,

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diese Population ausschließlich Patienten mit Migräne beinhaltet, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Damit ist die Validität der Ergebnisse sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt. In der EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN-Studie waren jeweils ca. 80 % der Teilnehmer Frauen, etwa die Hälfte jünger als 45 Jahre und damit im gebärfähigen Alter. Somit war bei 40 % der Studienteilnehmer Valproinsäure nicht nur nicht geeignet, sondern sogar kontraindiziert, es sei denn, die Patientinnen unterzogen sich den strengen Vorgaben des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (10). Dies spiegelt auch den klinischen Alltag wider, sodass Valproinsäure als ZVT bei Migräne nur eine nachgeordnete Rolle spielt. Die ZVT zu Fragestellung 3 – BSC – also die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ist als einzig verbleibende Option akzeptabel, wenn alle o. g. medikamentösen Therapien versagen. Allerdings ist BSC nicht umfassend definiert und unterliegt zudem großer regionaler Variabilität.	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.
IQWiG Dossier-bewertung S. 13–14	**<u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u>** **Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2** Die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 schlossen männliche und weibliche Patienten mit EM im Alter von 18 bis 65 Jahren mit oder ohne Aura ein, die in den vorausgegangenen drei Monaten 4–14 Migränekopfschmerztage/Monat und mindestens zwei Migräneattacken hatten. Die Migräne musste seit einem Jahr	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestehen und vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten sein. Die Ausgangsbefunde wurden mittels eines elektronischen Tagebuchs über 30–40 Tage erhoben, daran schloss sich eine Behandlungsphase von sechs Monaten an. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten subkutan alle vier Wochen Placebo, 120 mg Galcanezumab (nach Initialdosis von 240 mg) oder 240 mg Galcanezumab, stratifiziert nach geografischer Region und Häufigkeit der Migränekopfschmerztage pro Monat. In die Studie EVOLVE-1 wurden 862 Patienten randomisiert, 858 davon bekamen mindestens eine Dosis der Studienmedikation: Placebo (n = 433), 120 mg Galcanezumab (n = 213) oder 240 mg (n = 212) Galcanezumab. Die Patienten waren in den Galcanezumab-Armen im Median 40 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 41 Jahre alt und zu 84 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 9 Migränekopfschmerztage/Monat, an im Mittel 7 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Medikation. 81,9 % der Patienten schlossen die doppelblinde Behandlungsphase ab (351 im Placebo-Arm, 177 im 120-mg-Galcanezumab-Arm und 175 im 240-mg-Galcanezumab-Arm). In die Studie EVOLVE-2 wurden 922 Patienten randomisiert, 915 davon bekamen mindestens eine Dosis der Studienmedikation: Placebo (n = 461), 120 mg Galcanezumab (n = 231) oder 240 mg (n=223) Galcanezumab. Die Patienten waren in den Galcanezumab-Armen im Median 41 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 42 Jahre alt und zu 85 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 9	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Migränekopfschmerztage/Monat, an im Mittel 7,5 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Medikation. 85,8 % der Patienten schlossen die doppelblinde Behandlungsphase ab (387 im Placebo-Arm, 203 im 120-mg-Galcanezumab-Arm und 195 im 240-mg-Galcanezumab-Arm) (11;12). **Studie REGAIN** In die REGAIN-Studie wurden männliche und weibliche Patienten mit CM im Alter von 18 bis 65 Jahren mit oder ohne Aura und mit ≥ 15 Migränekopfschmerztage/Monat und davon ≥ 8 Migränekopfschmerztage/Monat in den vorausgegangenen drei Monaten eingeschlossen. Sie wurden im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten subkutan alle vier Wochen Placebo (n = 558), 120 mg Galcanezumab (n = 278; nach Initialdosis von 240 mg) oder 240 mg Galcanezumab (n = 277), stratifiziert nach geografischer Region und Häufigkeit der Migränekopfschmerztage pro Monat. Die Patienten waren in den Galcanezumab-Armen im Median 40 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 41 Jahre alt und zu 83 % bzw. 87 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 19 Migränekopfschmerztage/Monat, an im Mittel 15 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Medikation. Bei 63,8 % der Patienten wurde ein Übergebrauch von Akutmedikation berichtet. 77,8 % der Patienten hatten bereits mindestens eine medikamentöse Migräneprophylaxe, bei 29,5 % davon hatten bereits mindestens zwei Behandlungsoptionen versagt. Nach einer Beobachtungsphase von 30–40 Tagen, in der die Ausgangsbefunde erhoben wurden, erfolgte die Behandlungsphase über zwölf Wochen. Bis zu 30 % der Patienten	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pro Behandlungsarm war es erlaubt, eine stabile Migräneprophylaxe mit Propranolol oder Topiramat ohne Dosisanpassung fortzusetzen. Ausschlusskriterien waren u. a. ein fehlendes Ansprechen auf mindestens drei Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen und eine Vorgeschichte von akuten kardiovaskulären Erkrankungen und entsprechenden Interventionen sowie EKG-Veränderungen einschließlich einer Verlängerung der QT-Zeit (11-13). **Bewertung der AkdÄ** Ein-/Ausschlusskriterien Die Ein- und Ausschlusskriterien sind für Zulassungsstudien angemessen. Zur Beurteilung eines Zusatznutzens der Population der Fragestellung 3 ergeben sich jedoch durch den Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen und Patienten ab drei fehlgeschlagenen Versuchen einer Migräneprophylaxe Einschränkungen. Studiendesign Das Design der Studien ist insgesamt zur Beurteilung eines Zusatznutzens der Fragestellung C geeignet. Studiendauer Die Behandlungsdauer von sechs Monaten bei EM ist angemessen; die Behandlungsdauer von drei Monaten bei CM ist knapp bemessen, aber in Übereinstimmung mit entsprechenden Leitlinien (14;15).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dosierung Galcanezumab wurde in den Dosierungen von 120 mg und 240 mg einmal pro Monat eingesetzt (s. o.). Diese Dosierungen stützen sich auf eine Dosisfindungsstudie der Phase II (16). Im ersten Monat erhielten alle Patienten eine Initialdosis von 240 mg; dieses ist aus pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Gründen sinnvoll zur Erzielung eines früh einsetzenden Effektes (17). Zur Beurteilung des Zusatznutzens wurde nur die in Deutschland zugelassene Dosierung von 120 mg/Monat berücksichtigt. Messinstrumente Kopfschmerzen mit oder ohne Aura wurden entsprechend den ICHD-3-Kriterien erfasst (18). Es kommen Messinstrumenten zur Anwendung, die zur Erfassung des Einflusses auf die Morbidität geeignet und üblich sind. Sie stimmen mit entsprechenden Leitlinien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der International Headache Society überein (14;15). Statistische Auswertung Einleitend ist anzumerken, dass die vom statistischen Analyseplan abweichende Auswertung ohne eine Begründung durch den pU erfolgte. Zur statistischen Auswertung wurden die ITT-Populationen aus den drei Zulassungsstudien herangezogen, die der Fragestellung C am nächsten kamen und die mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 120 mg/Monat behandelt wurden.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pU hat die Daten der beiden EVOLVE-Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst, sofern ausreichende Homogenität bestand, und die REGAIN-Studie separat analysiert. Diese zur Auswertung verwendeten statistischen Methoden erscheinen der AkdÄ angemessen und wurden vom IQWiG weitgehend akzeptiert. <u>Studienpopulation</u> Der pU folgte der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Für die Fragestellungen 1 und 2 legt der pU keine Daten für die Nutzenbewertung von Galcanezumab im Vergleich zur ZVT vor. Für die Fragestellung 3 werden die Zulassungsstudien der Phase III EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN herangezogen, in denen die Behandlung mit Galcanezumab im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit BSC untersucht wurde (12). Die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 untersuchen die prophylaktische Wirkung von Galcanezumab bei EM mit oder ohne Aura und weisen ein identisches Design auf, was sie für eine Zusammenfassung in einer Metaanalyse geeignet macht. Die REGAIN-Studie untersucht die prophylaktische Wirkung bei CM. Das Design ist den EVOLVE-Studien ähnlich, jedoch beträgt die Behandlungsdauer nur drei Monate anstatt sechs Monate bei den EVOLVE-Studien. Aufgrund der unterschiedlichen Diagnosen/Populationen und der unterschiedlichen Behandlungsdauer erscheint es aber zweifelhaft, ob die REGAIN-Studie in die metaanalytische Auswertung eingeschlossen werden kann.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird von der AkdÄ wie auch vom IQWiG insgesamt als niedrig eingestuft. Erwartungsgemäß sind diese Studienpopulationen mit vorangehendem Therapieversagen geringfügig älter und haben häufigere Migräneattacken als diejenigen, die den Zulassungsbehörden vorgelegt und in Publikationen berücksichtigt wurden. Zusätzlich durften die Patientinnen und Patienten Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke anwenden. Es stand den Patienten eine Liste der zu verwendeten Wirkstoffe zur Verfügung, allerdings waren nicht alle in Deutschland zugelassen. Des Weiteren standen den Patienten nicht alle Behandlungsoptionen wie bspw. Akupunktur zur Verfügung. In der REGAIN-Studie konnten die Patienten ihre Behandlung mit Topiramat oder Propranolol in einer stabilen Dosierung weiter fortführen. Insgesamt sind nach Auffassung der AkdÄ die Studienpopulationen für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet mit der Einschränkung, dass Patienten bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, ausgeschlossen waren. Somit ist nicht auszuschließen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine weitere der oben genannten zugelassenen Therapien und nicht allein BSC infrage gekommen sein könnte. Der weitgehende Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Risiken und Patienten > 65 Jahre schränkt die Aussagekraft zur	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicherheit in dieser Population ein. Die untersuchten Subgruppen sind umfangreich und adäquat: Geschlecht, Ethnie, Region, Anzahl der Migränekopfschmerztage pro Monat zu Baseline < 8 vs. ≥ 8, Auftreten von Aura zu Baseline, Begleitbehandlung zur Migräneprophylaxe, Medikamentenübergebrauch zu Baseline.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 30, 44	**<u>Endpunkte</u>** **Mortalität** In keiner der Zulassungsstudien wurde Todesfälle beobachtet, die auf die Medikation zurückzuführen waren. **Morbidität** In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurde der Einfluss der Studienmedikation auf die monatlichen Migränekopf-schmerztage im Vergleich zu Placebo erfasst, einschließlich Responderanalysen und zahlreicher abgeleiteter Parameter, z. B. • Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage • Reduktion ≥ 30 %, ≥ 50 %, ≥ 75 %, 100 % • Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden • Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, mit Übelkeit und/oder Erbrechen, mit Photophobie und Phonophobie, mit Aura oder prodromalen Symptomen Aus den vorliegenden Daten ergibt sich eine signifikante und robuste Wirksamkeit von Galcanezumab in der 120-mg-Dosierung.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die höhere Dosierung von 240 mg erzielt keine relevant bessere Wirkung. Gegenüber Placebo werden die monatlichen Migränekopfschmerztage um 1,9–2,2 Tage reduziert. Das Ausmaß dieses Effektes ist, ähnlich den bisher verfügbaren prophylaktischen Medikationen, als mäßig zu bezeichnen. Allerdings ist der Effekt mit 2,6–4,4 Tagen bei Patienten mit vorangehendem Therapieversagen ausgeprägter (12). Es werden alle randomisierten Patienten aus den EVOLVE- und REGAIN-Studien mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 120 mg/Monat, die die Anforderungen der Fragestellung C erfüllen, ausgewertet. Dementsprechend sind die berücksichtigten Fallzahlen pro Behandlungsarm erheblich geringer als in den publizierten und den Zulassungsbehörden vorgelegten Ergebnissen. Die Auswahl der Patienten entsprechend Fragestellung C hat darüber hinaus eine deutliche Auswirkung auf die gemessenen Effektgrößen. Die Wirksamkeit von Galcanezumab wird anhand von Responderanalysen belegt. In der EVOLVE-Metaanalyse bewirkte Galcanezumab verglichen mit Placebo über Monat 1–6 eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage: • ≥ 50 % Reduktion: 60,88 % vs. 14,22 % • ≥ 75 % Reduktion: 38,16 % vs. 3,90 % • 100 % Reduktion: 17,64 % vs. 1,75 % In der REGAIN-Studie bewirkte Galcanezumab verglichen mit Placebo über Monat 1–3 eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage:	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• ≥ 30 % Reduktion: 55,56 % vs. 21,82 % • ≥ 50 % Reduktion: 41,67 % vs. 10,00 % • ≥ 75 % Reduktion: 9,26 % vs. 2,42 % Sämtliche Ergebnisse waren signifikant verglichen mit Placebo/BSC (12). Weitere positive signifikante Effekte fanden sich für die monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, mit Übelkeit und/oder Erbrechen, mit Photophobie und Phonophobie sowie die monatlichen Migränekopfschmerzstunden. Eine ebenfalls signifikante Verbesserung ergab die Selbstbeurteilung mittels PGI-I(Patient Global Impression of Improvement)-Score. Die Schätzung des Hedges'g ergab hier Werte von –0,78 bis –1,23. Eine Wirkung auf Häufigkeit, Dauer und Schwere des Migränekopfschmerzes und seiner Begleitsymptome ist für sich bereits als patientenrelevant anzusehen. Dieses gilt auch für die Selbstbeurteilung der Patienten (12). <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Der pU untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ), Version 2.1. Dieses Instrument ist für Migräne validiert. Die Ergebnisse der Selbstauskunft sind als patientenrelevant anzusehen. Die erfassten Funktionen haben eine Beziehung zur Lebensqualität der Patienten.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wurden zwar signifikante Verbesserungen in den Domänen Role Function-Restrictive, Preventive und Emotional Function gefunden, aber die Konfidenzintervalle des Hedges'g lagen jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von –0,2 bis 0,2. **Unerwünschte Ereignisse (UE)** UE wurden gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1 (19) klassifiziert und erfasst als Anteil der Patienten mit UE, schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Behandlungsabbruch führten, und UE von besonderem Interesse nach System Organ Class (Systemorganklasse). Aufgrund der physiologischen Wirkung des CGRP bestehen Bedenken, dass ein CGRP-Antikörper ischämische Ereignisse wie Schlaganfall, TIA und Myokardinfarkt verstärken könnte. Die bisherigen Daten geben hierfür keinen Anhaltspunkt, erlauben aber noch keine endgültige Bewertung. Insgesamt verfügt Galcanezumab in drei Zulassungsstudien über ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil, das sich kaum von Placebo unterscheidet. Zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit muss aber eine breitere Datenbasis abgewartet werden. Am häufigsten finden sich lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Obstipation, Schwindel, Pruritus und Urtikaria. Die US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) berichtet vom Todesfall eines 36 Jahre alten männlichen Probanden 15 Tage nach einer einmaligen Dosis von 240 mg Galcanezumab. Ein Bezug zum Wirkstoff wird als unbestimmt beurteilt (20).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allerdings ist die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer zu gering, um eine erhöhte Mortalität endgültig auszuschließen.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 44–46, 50	**<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Der pU bewertet die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Galcanezumab in der Population für Fragestellung 3 aus den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wie folgt: Beleg für • Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage • Reduktion monatlicher Migränekopfschmerzstunden • Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation • Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage • Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Migränekopfschmerztage • Verbesserung der Migräne-Erkrankung (aus Patientensicht) ermittelt anhand des PGI-I Hinweis auf • Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie • Verbesserung der Migräne bedingten Einschränkung (MSQ Role Function-Restrictive Domain Score mit MID ≥ 25,0)	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Verbesserung der Migräne bedingten Verhinderung an sozialen und Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung von Arbeit (MSQ Role Function-Preventive Domain Score mit MID ≥ 8,3) Aus der Zusammenschau dieser Ergebnisse leitet der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Galcanezumab gegenüber BSC ab für Patienten mit EM und CM, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Im Gegensatz zum pU bewertet das IQWiG den Zusatznutzen anhand einer Zusammenfassung der Ergebnisse aller drei Studien, die die relevante Dosierung und Teilpopulation für Fragestellung 3 umfassten. Zusammenfassend sieht das IQWiG aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials lediglich einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber BSC. Begründet wird dies im Wesentlichen damit, dass für den Endpunkt Symptomatik (Migränekopfschmerztage/Monat) die präspezifizierte Analyseart (gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten) durch LOCF-Ersetzung fehlender Werte ersetzt wird. Darüber hinaus wird der hohe Anteil fehlender Werte aus den EVOLVE-Studien angeführt. Dieser Beurteilung des IQWiG stimmt die AkdÄ zu, zumal die für die Fragestellung 3 ausgewählte Patientenpopulation klein ist.	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.
IQWiG Dossier-bewertung S. 44–46, 50	**<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Der pU bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Galcanezumab in der Population für Fragestellung 3 aus den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wie folgt: Erheblich für	In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „Reduktion der Migränetage pro Monat um ≥ 50 %, ≥ 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage • Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Migränekopfschmerztage • Verbesserung der Migräne bedingten Einschränkung (MSQ Role Function-Restrictive Domain Score mit MID ≥ 25,0) Gering für • Verbesserung der Migräne bedingten Verhinderung an sozialen und Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung von Arbeit (MSQ Role Function-Preventive Domain Score mit MID ≥ 8,3) Nicht quantifizierbar für • Reduktion monatlicher Migränekopfschmerzstunden • Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation • Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztage • Verbesserung der Migräne-Erkrankung (aus Patientensicht) ermittelt anhand des PGI-I • Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte auf die Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage stuft das IQWiG die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt nicht herab – trotz des hohen Verzerrungspotenzials. Es bestätigt in der Gesamtbeurteilung das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich.	gegenüber Baseline“ wider. Auch in der Reduktion der Kopfschmerztage 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vom IQWiG vorgenommene Zusammenfassung der Patientenpopulationen aus beiden EVOLVE-Studien und der REGAIN-Studie ist problematisch: Die Behandlungsdauer und die Schwere der Erkrankung sind unterschiedlich. Allerdings hat dieses Vorgehen keinen Einfluss auf die Beurteilung des Zusatznutzens. Der Effekt einer Behandlung mit Galcanezumab auf die Krankheitssymptomatik ist signifikant und robust. Bei weniger schwer erkrankten Patienten entspricht die Wirksamkeit derjenigen der älteren prophylaktischen Behandlungen. Es fehlen statistisch belegte positive Effekte auf den Endpunkt Schwere der Erkrankung (PGI-S, Patient Global Impression of Severity) und nicht alle die Werte des Konfidenzintervalls des Hedge's g liegen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ) außerhalb des Irrelevanzbereiches –0,2 bis 0,2 (s. IQWiG Dossierbewertung Tab. 15, S. 45). Das Nebenwirkungsprofil von Galcanezumab erscheint günstig und kaum von Placebo unterschiedlich. Nebenwirkungen wie Sedierung, kognitive Einschränkung und Depression, die für andere migräneprophylaktische Medikationen beschrieben sind, scheinen nicht vorzukommen. Gute Verträglichkeit und monatliche Behandlung könnten zur Adhärenz beitragen. Die Sicherheit von Galcanezumab kann aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht endgültig beurteilt werden. Es besteht ein theoretisches Risiko speziell für Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko, da für CGRP eine vasodilatatorische bzw. kontraktionshemmende Wirkung beschrieben wurde. Damit	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 therapierelevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verbundene mögliche Gefahren können erst nach längerer und breiterer Anwendung identifiziert werden, zumal in den vorgelegten Studien ältere und kardial vorbelastete Patienten weitgehend ausgeschlossen wurden (21-23). Ebenso wenig kann derzeit ein negativer Einfluss auf Knochendichte und Wundheilung ausgeschlossen werden. Im Zulassungsdokument der FDA ist zudem ein Todesfall beschrieben, bei dem ein Zusammenhang mit der Medikation nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte (s. o., (20)).	
	<u>Zusammenfassende Bewertung</u> Der CGRP-Antikörper Galcanezumab stellt nach dem bereits zur Verfügung stehenden CGRP-Rezeptorantikörper Erenumab eine weitere Medikation mit dem neuen Wirkprinzip dar, welches an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. Vor- oder Nachteile des direkten Angriffspunktes am CGRP-Molekül gegenüber einem Angriffspunkt an dessen Rezeptor sind nicht bekannt (24). Die Wirkung von Galcanezumab auf Migränekopfschmerz und Begleitsymptome wurde in den Studien EVOLVE und REGAIN belegt. Es fehlen statistisch belegte positive Effekte auf den Endpunkt Schwere der Erkrankung (PGI-S) und nicht alle die Werte des Konfidenzintervalls des Hedge's g liegen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ) außerhalb des Irrelevanzbereiches –0,2 bis 0,2 (s. IQWiG Dossierbewertung Tab. 15, S. 45). Nach der derzeitigen Datenlage scheint die gute Verträglichkeit,	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	speziell das Fehlen sedierender, metabolischer, kognitiver und depressionsauslösender Eigenschaften einen Vorteil darzustellen. Ebenso sind die monatliche Applikation und die wahrscheinliche Auswirkung auf die Adhärenz als günstig zu bewerten. Allerdings sind diese Aspekte im vorliegenden Dossier nicht untersucht und ein entsprechender möglicher Zusatznutzen somit nicht belegt. Einschränkend ist weiterhin anzumerken, dass anhand allein der vorgelegten Studien Langzeitschäden, die auf die physiologische Rolle des CGRP zurückzuführen sind, nicht endgültig auszuschließen sind, wie z. B. die Hemmung der vasodilatatorischen Wirkung von CGRP, Wundheilungsstörungen, Osteoporose und immunologische Störungen (25). Zudem fehlt ein direkter Vergleich von Galcanezumab mit der konventionellen prophylaktischen Medikation und Aussagen zum Einspareffekt für die in den Studien zugelassene begleitende Medikation.	
	Fazit Auf der Basis des vom pU vorgelegten Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG werden von der AkdÄ die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Galcanezumab im Vergleich zur ZVT wie folgt bewertet: **Fragestellungen 1 und 2** Für die Fragestellungen 1 und 2 liegen jeweils keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist für die AkdÄ übereinstimmend mit dem IQWiG ein Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber der ZVT jeweils nicht belegt.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragestellung 3 Für die Fragestellung 3 sieht die AkdÄ für erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränekopfschmerztagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, im Gegensatz zum IQWiG nur einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber BSC. Der pU ist aber aufzufordern, Daten zu generieren, die positive Effekte von Galcanezumab auf die Schwere der Erkrankung (PGI-S) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität belegen. Zudem sind anhand der bisher vorgelegten Studien Langzeitschäden, die auf die physiologische Rolle des CGRP zurückzuführen sind, nicht endgültig auszuschließen. Weiterhin sollten Studienergebnisse zu einem direkten Vergleich von Galcanezumab gegenüber den in der Indikation Migräne eingesetzten Wirkstoffen und Aussagen zu Einspareffekten für die begleitende Medikation vorgelegt werden. Die AkdÄ schlägt daher eine Befristung des Beschlusses auf drei Jahre vor.	

Literaturverzeichnis

1. Bigal ME, Lipton RB: The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. Neurol Clin 2009; 27: 321-334.

2. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1-211.

3. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: www.dgn.org/leitlinien (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2018.

4. Acis Arzneimittel GmbH: Fachinformation "Flunarizin acis® 5 mg/10 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2018.

5. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Topiramat®-Janssen 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2017.

6. Allergan Pharmaceuticals Ireland: Fachinformation "Botox® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Oktober 2018.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): https://www.g-ba.de/downloads/83-691-497/AM-RL-VI-Off-label-2018-07-13.pdf (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Berlin, 13. Juli 2018.

8. European Medicines Agency (EMA): Emgality® - Galcanezumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 8. Juli 2019). London, 1. März 2019.

9. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M: A review of current European treatment guidelines for migraine. J Headache Pain 2010; 11: 13-19.

10. 1 A Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH et al.: Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Rote-Hand-Brief vom 9. November 2018.

11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel - Emgality® (Galcanezumab). Neue Arzneimittel vom 2. Mai 2019.

12. European Medicines Agency (EMA): Emgality® - Galcanezumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 8. Juli 2019). London, 20. September 2018.

13. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al.: Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial (Supplement). JAMA Neurol 2018; 75: 1080-1088.

14. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf (letzter Zugriff: 8. Juli 2019). Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1. London, 24. Januar 2007.

15. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW et al.: Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia 2018; 38: 815-832.

16. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q et al.: Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018; 75: 187-193.

17. Kielbasa W, Helton DL: A new era for migraine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights into monoclonal antibodies with a focus on galcanezumab, an anti-CGRP antibody. Cephalalgia 2019: 333102419840780.

18. Die Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen, 3. Auflage – ICHD-3: https://ichd-3.org/de/. Letzter Zugriff: 9. Juli 2019.

19. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.1: https://www.meddra.org/. Letzter Zugriff: 9. Juli 2019.

20. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review (Emgality – Galcanezumab). Application number 761063Orig1s000: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761063Orig1s000SumR.pdf (letzter Zugriff: 8. Juli 2019). 27. September 2018.

21. Deen M, Correnti E, Kamm K et al.: Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. J Headache Pain 2017; 18: 96.

22. Kee Z, Kodji X, Brain SD: The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. Front Physiol 2018; 9: 1249.

23. Lerner UH, Persson E: Osteotropic effects by the neuropeptides calcitonin gene-related peptide, substance P and vasoactive intestinal peptide. J Musculoskelet Neuronal Interact 2008; 8: 154-165.

24. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN: CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol 2018; 14: 338-350.

25. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al.: Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. Physiol Rev 2017; 97: 553-622.

5.4 Stellungnahme: TEVA GmbH

Datum	22. Juli 2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab/Emgality®
Stellungnahme von	TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 01.07.2019 die Dossierbewertung des IQWiG für Galcanezumab (Emgality®) (IQWiG-Bericht Nr. 787) veröffentlicht. Die finale Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und die abschließende Bestimmung des Zusatznutzens wird für Mitte September erwartet. Galcanezumab (Emgality®) ist zugelassen für die Prophylaxe der Migräne bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Es handelt sich, wie bei dem im Wirkprinzip vergleichbaren Präparat Fremanezumab (AJOVY®) von TEVA, um einen humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper, der das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bindet und neutralisiert. Die damit einhergehende Inhibition des CGRP-Signalweges, welcher wesentlich zur Pathogenese der Migräne beiträgt [1], führt im Fall von Fremanezumab (AJOVY®) zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und einer Abnahme der monatlichen Migränetage [2-5]. Die TEVA GmbH äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Galcanezumab als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar betroffen ist, weil Fremanezumab (AJOVY®) seit dem 28.03.2019 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in Europa ebenfalls zur Prophylaxe der Migräne bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen ist. Beim G-BA wurde das Dossier zur Nutzenbewertung von Fremanezumab (AJOVY®) am 15.05.2019 eingereicht. Die Nutzenbewertung wird zum 15.08.2019 und der finale Beschluss des G-BA zu Anfang November 2019 erwartet.	

Stellungnehmer: TEVA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden möchte Teva zu folgenden Punkten Stellung nehmen: • Erfüllung der zVT in Patientenpopulation c) • Anerkennung der Responder-Analysen des MSQ	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7	<u>Erfüllung der zVT in Patientenpopulation c)</u> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) selektiert die Teilpopulation c) folgendermaßen: „Patienten […], die gemäß der Einteilung der Patientengruppen des G-BA mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol/ Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin“ [6]. Das IQWiG zieht diese Teilpopulation für die Nutzenbewertung heran, gibt aber zu bedenken, dass aufgrund der Tatsache, dass in allen 3 Studien „Patientinnen und Patienten, bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, ausgeschlossen waren, nicht auszuschließen ist, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine weitere der oben genannten zugelassenen Therapien und nicht allein BSC infrage gekommen sein kann“ [7]. **Vorgeschlagene Änderung:** Teva begrüßt die Auswahl der Patientenpopulation mit 2 Vortherapien, die sich an der Versorgungsrealität im Rahmen der Migränebehandlung orientiert. Allerdings fehlt eine Erklärung, warum das IQWIG seine Kriterien für die Akzeptanz der reduzierten	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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42	Anzahl der Vortherapien, abweichend von denen bei der Dossierbewertung von Erenumab [8], geändert hat. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, inwieweit dies für kommende Verfahren Berücksichtigung finden wird.	zwingend vorausgesetzt werden, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitryptilin, 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, Amitryptilin) 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anerkennung der Responder-Analysen des MSQ</u> Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen zu MSQ-Responder werden durch das IQWiG ohne Begründung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (IQWiG Bewertung S. 42) [7]. Teva gibt zu bedenken, dass die durch den pU in Modul 4 angegebene minimal important difference (MID) für die 3 Domänen Role Function-Restrictive, Role Function-Preventive und Emotional Funktion von jeweils 5,0 beziehungsweise 10,6 den in der Literatur angegeben Obergrenzen der MID von Cole et al. (2009) entsprechen [9]. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Responderanalysen entsprechen den in der Publikation genannten Kriterien und sollten für die Nutzenbewertung Berücksichtigung finden, bzw. es sollte erläutert werden, warum die angegebenen Grenzen keine Akzeptanz finden.	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.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Galcanezumab (Emgality®). Modul 2. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3014/2019-04-01_Modul2_Galcanezumab.pdf.
2. Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2018. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA,* 319**,** 1999-2008.
3. Gandhi, S. K., Lipton, R. B., Fitzgerald, T., Yeung, P. P., Cohen, J. M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2018. The Impact of Fremanezumab on Migraine-Specific Health-Related Quality of Life and Overall Health Status in Chronic Migraine (P4. 117). AAN Enterprises.
4. Lipton, R. B., Gandhi, S. K., Fitzgerald, T., Yeung, P. P., Cohen, J. M., Ma, Y. & Aycardi, E. The impact of fremanezumab on migraine-specific health-related quality of life and overall health status in chronic migraine. JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN, 2017. SPRINGER-VERLAG ITALIA SRL VIA DECEMBRIO, 28, MILAN, 20137, ITALY.
5. Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y. & Aycardi, E. 2017. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med,* 377**,** 2113-22.
6. Lilly Deutschland GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Galcanezumab (Emgality®). Modul 3A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01_Modul3A_Galcanezumab.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Galcanezumab_D-445.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2734/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab-D-407.pdf.
9. Cole, J. C., Lin, P. & Rupnow, M. F. 2009. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. *Cephalalgia,* 29**,** 1180-7.

5.5 Stellungnahme: ratiopharm GmbH

Datum	22. Juli 2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab/Emgality®
Stellungnahme von	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str.3 89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 01.07.2019 die Dossierbewertung des IQWiG für Galcanezumab (Emgality®) (IQWiG-Bericht Nr. 787) veröffentlicht. Die finale Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und die abschließende Bestimmung des Zusatznutzens wird für Mitte September erwartet. Im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Galcanezumab (Emgality®) nennt der Gemeinsame Bundesausschuss die Wirkstoffklassen Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Die ratiopharm GmbH äußert sich zu der IQWiG-Nutzenbewertung von Galcanezumab (Emgality®) als pharmazeutischer Unternehmer, der durch die Vermarktung einiger Generika der zVT-Wirkstoffklassen mittelbar betroffen ist. Im Folgenden möchte die ratiopharm GmbH Stellung zu den folgenden Punkten nehmen: • Vorbehandlung mit Valproinsäure • Akzeptanz des Endpunktes Migränestunden pro Monat	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	<u>Vorbehandlung mit Valproinsäure</u> Der pharmazeutische Unternehmer schließt in die Teilpopulation c Patientinnen und Patienten ein, „die gemäß der Einteilung der Patientengruppen des G-BA mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol/ Metoprolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin. Ein Teil der Patientinnen und Patienten in den jeweils relevanten Teilpopulationen (EVOLVE-1: 2 von 17 [11,8 %]; EVOLVE-2: 16 von 55 [29,1 %]; REGAIN: 44 von 146 [30,1 %]) erhielt vor Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit Valproinsäure“ [1]. In der IQWiG-Nutzenbewertung (S. 25) heißt es in diesen Zusammenhang, dass Valproinsäure gemäß Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) nur bzw. erst dann für die Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig sei, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“ [3]. Demzufolge wären „jeweils nur die Patientinnen und Patienten relevant, für die die Gabe von Valproinsäure zeitlich die letzte Therapie zur medikamentösen Migräneprophylaxe vor Studieneinschluss war“ [3]. Die Einschränkung von Valproinsäure als zeitlich letzte verabreichte	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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie wird von ratiopharm als kritisch betrachtet. Nach dem Verständnis von ratiopharm ist Valproinsäure in Deutschland grundsätzlich verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“ [2]. Insofern ist davon auszugehen, dass für einen Patienten, der eine Valproinsäure-Therapie initiierte, alle anderen Therapien bereits nicht mehr erfolgreich sind oder diese kontraindiziert waren. Dieser Therapieversuch mit Valproat kann aus Sicht von ratiopharm auch zu einem Zeitpunkt erfolgen, welcher zeitlich vor einem weiteren zusätzlichen Therapieversuch mit anderen Substanzen liegt, weil sich zum Beispiel die Verträglichkeitsbeurteilung geändert hat. Deshalb entfällt die Komponente der zeitlich letzten Therapie nach Meinung von ratiopharm. Eine Therapie mit Valproat wird zu jedem Zeitpunkt von einem behandelnden Arzt nur dann durchgeführt, wenn andere Therapien in der jeweiligen Therapiesituation nicht mehr angewendet werden können. Um eine solche Therapiesituation zu beschreiben, kann zum Beispiel das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zitiert werden, welches in seinem „Leitfaden für medizinische Fachkräfte“ anführt, dass die Therapie mit Valproat aufgrund des erhöhten Risikos für Entwicklungsstörungen für Kinder im Mutterleib generell streng abzuwägen ist. Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte stets vor dem Hintergrund der Frage, ob wirklich keine therapeutische Alternative für die Patientin verfügbar	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 62	ist, diskutiert werden [4]. In Anbetracht dessen, dass ca. 80 % der Migränepatienten weiblich sind [1], ist die Anwendung von Valproat in diesem Zusammenhang klar als letzte Therapieoption zu sehen – unabhängig vom Zeitpunkt der Anwendung. Generell stimmt ratiopharm der Einordnung von Valproinsäure als ‚last-line' Therapie in dem Kontext der Migräneprophylaxe zu. Der Zeitpunkt der Gabe sollte für die Selektion der Teilpopulation c jedoch irrelevant sein. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Teilpopulation c umfasst Patientinnen und Patienten, die Valproinsäure eingenommen haben. <u>Akzeptanz des Endpunktes Migränestunden pro Monat</u> In der IQWiG-Nutzenbewertung zu Galcanezumab (S. 62) wird der Endpunkt Migränestunden pro Monat lediglich ergänzend dargestellt. Die Anzahl der Migränestunden wird gegenüber der Erfassung der Migränetage pro Monat als ungeeignet eingestuft, die Krankheitslast der Patienten widerzuspiegeln [3]. Der G-BA gibt in allen Niederschriften zu einer Beratungsanfrage der einzelnen GCRP-Antikörper (Galcanezumab, Erenumab und Fremanezumab) die Dauer des Kopfschmerzes als patientenrelevanten Endpunkt an [1; 5] . **Vorgeschlagene Änderung:** Der Endpunkt Migränestunden pro Monat sollte für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	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 Kopfschmerzstunden innerhalb einer 30-Tage-Periode an Tagen mit Migräne oder wahrscheinlicher Migräne.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Galcanezumab (Emgality®). Modul 4A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3016/2019-04-01_Modul4A_Galcanezumab.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. *Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Galcanezumab_D-445.pdf.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019. *LEITFADEN FÜR MEDIZINISCHE FACHKRÄFTE, Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproathaltigen Arzneimitteln bei Patientinnen* [Online]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2018/RI-valproat.html.
5. Novartis Phama GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erenumab (Aimovig®). Modul 4A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2733/2018-10-22_Modul4A_Erenumab.pdf.

5.6 Stellungnahme: Pharm-Allergan GmbH

Datum	22.07.2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab / Emgality®
Stellungnahme von	Pharm-Allergan GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Pharm-Allergan GmbH (Allergan) möchte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V Stellung zu der am 01.07.2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Galcanezumab (Emgality®) nehmen. Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffs Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX®) ist Allergan durch die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Galcanezumab (Emgality®) von dem Verfahren betroffen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, S. 18/19	<u>Anmerkung zur für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation: metaanalytische Zusammenfassung der als Annäherung an die Patientenpopulation der Fragestellung 3 relevanten Teilpopulationen der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN</u> Die relevanten Teilpopulationen der Studien für die vorliegende Nutzenbewertung umfassen für die Studie EVOLVE-1 17 von insgesamt 646 Patientinnen und Patienten, für die Studie EVOLVE-2 55 von 692 Patientinnen und Patienten und für die Studie REGAIN 146 von 835 Patientinnen und Patienten. Vom IQWiG wurden auf Basis dieser Daten abweichend vom Vorgehen des pU die Ergebnisse der Studien zu episodischer und chronischer Migräne metaanalytisch zusammengefasst und ausgewertet. Allergan unterstützt ausdrücklich die Herangehensweise des IQWiGs in diesem Punkt, auch die nur sehr kleinen aber dennoch relevanten Teilpopulationen der einzelnen Studien heranzuziehen, und mittels einer Metanalyse auszuwerten. Vor allem hinsichtlich der vielfältigen und länderspezifischen Anforderungen an globale Studienprogramme ist dieses Vorgehen absolut zu begrüßen.	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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem ist anzumerken, dass in der international anerkannten und auch vom IQWiG zitierten ICHD-3 Leitlinie wird zwischen Patienten mit episodischer und chronischer Migräne unterschieden wird [1]. Die chronische Migräne ist nach ICHD-3 definiert als Kopfschmerz an 15 oder mehr Tagen im Monat für einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten, wobei der Kopfschmerz an mindestens 8 Tagen die Kriterien für eine Migräne erfüllen muss. Die Differenzierung zwischen episodischer und chronischer Migräne beruht auf der Tatsache, dass bei Patienten mit chronischer Migräne eine klare Abgrenzung zwischen sehr häufigen Kopfschmerzepisoden und einzelnen Attacken/Episoden nicht länger möglich ist, da diese gefühlt ineinander übergehen. [1]. Dieser eindeutigen Differenzierung wird auch im neuen Entwurf des Klassifikationssystems für medizinische Diagnosen (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, kurz ICD) Rechnung getragen. Für die chronische Migräne ist im neuen Diagnoseschlüssel ICD-11 eine spezifische Kodierung vorgesehen [2]. Allergan möchte im Zuge dessen darauf hinweisen, dass mit der Metaanalyse keine spezifische Auswertung der vorliegenden Evidenz hinsichtlich der zu differenzierenden Teilanwendungsgebiete der episodischen und chronischen Migräne vorliegt, sich die beiden Populationen jedoch durchaus in ihren Vortherapien, insbesondere in Hinblick auf Clostridium botulinum	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Toxin Typ A, welches nur für die chronische Migräne indiziert ist, unterscheiden können. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Nutzendossier Galcanezumab (Emgality®) dargestellte Teilpopulation entspricht der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation C. Die gewählten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation sind sachgerecht.	
S. 24, Zeilen 8-12, Zeilen 22-29	<u>Anmerkung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC:</u> „In den 3 Studien waren verschiedene Analgetika (Wirkstoffe und Wirkstoffklassen) zur Akutbehandlung des Migränekopfschmerzes (sowie weiterer Schmerzzustände) präspezifiziert (siehe Tabelle 7). Die Liste erlaubter Akutmedikation umfasst allerdings nicht alle in Deutschland zugelassenen bzw. empfohlenen Therapieoptionen. So ist Metamizol nicht aufgeführt." […] „In allen 3 Studien war während der Behandlung mit der Studienmedikation die Anwendung von Akupunktur sowie Chiropraktik, Physiotherapie und Transkutane elektrische Nervenstimulation im Kopf-Hals-Bereich nicht erlaubt. Weitere nicht medikamentöse Maßnahmen als die oben genannten waren allerdings nicht explizit ausgeschlossen und daher grundsätzlich	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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	möglich. Trotz der beschriebenen Einschränkungen hinsichtlich der erlaubten Begleittherapien 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." Anmerkung Allergan: Im Zuge länderübergreifender Zulassungen ist es hinsichtlich der unterschiedlichen und länderspezifischen Anforderungen an die heutigen globalen Studienprogramme kaum zu realisieren, wirklich alle zugelassenen Therapieoptionen in einer Studie zu berücksichtigen. Erschwerend kommt zudem hinzu, dass nicht alle der genannten Therapieoptionen in jedem Land eine indikationsspezifische Zulassung haben und dementsprechend ein Einsatz einer Off-Label Anwendung gleichkäme oder aber auch vor allem nicht-medikamentöse Therapien in einigen Ländern gemäß Leitlinie nicht empfohlen werden. Vorgeschlagene Änderung: Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstheraphie BSC der im Nutzendossier Galcanezumab (Emgality®) berücksichtigten Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN ist aus Sicht Allergans sachgerecht.	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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25, S. 51/52	<u>Anmerkung zur für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation: Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten</u> Im Nutzendossier Galcanezumab (Emgality®) wird die Teilpopulation mit der Vergleichstherapie BSC sowohl in den Tabellen auf den Seiten 3, 11 und 12 als auch gemäß den Ausführungen des G-BA auf den Seiten 51 und 52 definiert als die Patientinnen und Patienten, die auf alle Therapieoptionen (Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) zuvor nicht angesprochen haben. Gemäß eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA wird ausgeführt, dass nicht zwingend vorausgesetzt werden kann, dass die Patientinnen und Patienten auf alle Therapieoptionen vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt. Aus diesem Grund könne im Rahmen einer Studie die Behandlung mit BSC in der Teilpopulation C dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe A [entsprechend Fragestellung 1 der Nutzenbewertung]) nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Allergan merkt an, dass laut Nutzenbewertung des IQWiG von den insgesamt 218 Patientinnen und Patienten der relevanten	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und bewerteten Teilpopulation nur ein geringer Teil von knapp 30% in den Studien (EVOLVE-1: 2 von 17 [11,8 %]; EVOLVE-2: 16 von 55 [29,1 %]; REGAIN: 44 von 146 [30,1 %]) vor Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit Valproinsäure erhalten hat. Darüber hinaus zeigen die Daten zu den Vortherapien in der RCT REGAIN, der Population mit Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne, eine Vorbehandlung mit Clostridium-botulinum-Toxin Typ A bei nur 29 von 146 Patienten in der für die Bewertung relevanten Zielpopulation. Dies entspricht einem Anteil von lediglich knapp 20% [3]. Allergan vollzieht nach, dass in einer artifiziellen Studiensituation, ein Nichtansprechen oder eine Unverträglichkeit auf zuvor mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) für eine Teilpopulation C mit der zweckmäßigen Therapie BSC ausreichend ist und eine Vortherapie mit Valproinsäure oder aber auch Clostridium-botulinum-Toxin Typ A in der Teilindikation der chronischen Migräne nicht zwingend erforderlich ist. Gleichzeitig möchte Allergan aber ausdrücklich darauf hinweisen, dass in der Versorgungsrealität derzeit allerdings erst Patienten für eine Therapie mit BSC infrage kommen, wenn diese	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, Amitryptilin, 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, Amitryptilin) 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuvor auf alle für die Indikation zugelassenen genannten Therapieoptionen nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben. Vorgeschlagene Änderung: Die im Nutzendossier Galcanezumab (Emgality®) dargestellte Teilpopulation entspricht in der klinischen Studiensituation der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation C. Die gewählten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation sind sachgerecht.	
S. 51, S. 72	Anmerkung zur Teilpopulation b: Patientinnen und Patienten, die auf die in a genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A In der Nutzenbewertung wird auf S. 51 darauf hingewiesen, dass gemäß G-BA für die Patienten in Population b alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmten Wirkstoffklassen (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) in Erwägung gezogen worden sein müssen, bevor die Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe b unterfallen. Allergan verweist auf die S1 Leitlinie von Diener et al., die den Einsatz von Clostridium botulinum Toxin Typ A bereits nach zwei vorangegangenen Therapien mit Migräneprophylaktika in einem Schaubild (Abbildung 2: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne,	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	S. 27) empfiehlt [4]. Diese Empfehlung steht im Einklang mit der Fachinformation [5], sowie der Therapieempfehlung zur chronischen Migräne von Ruscheweyh und Kollegen aus dem letzten Jahr [6]. Für den adäquaten Einsatz mit Valproinsäure in Deutschland ist die Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K) zu beachten [7]. Demnach ist Valproinsäure nur bzw. erst dann zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“. Im Verhältnis zur möglichen Anwendung von Clostridium botulinum Toxin Typ A zur prophylaktischen Behandlung einer chronischen Migräne bedeutet dies, dass Valproinsäure nachrangig zu Clostridium botulinum Toxin Typ A zu betrachten ist [8]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In Patientenpopulation b (entsprechend Fragestellung 2 der Nutzenbewertung) sollte im Anwendungsgebiet hinsichtlich des Einsatzes von Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure in Abhängigkeit des Krankheitsbildes episodischer oder chronischer Migräne differenziert werden. Entgegen des Hinweises des G-BA ist es für die Patientenpopulation b ausreichend, dass 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Wirkstoffklassen (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) in Erwägung gezogen wurden (Therapieversagen	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder Kontraindikation), bevor die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommen.	
S. 81, S. 86	<u>Anmerkung zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</u> Das IQWiG kritisiert, dass der pU bei der Berechnung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A die Packung mit 200 Allergan-Einheiten statt der wirtschaftlichsten Packungsgröße (Multipack 3x100 Allergan-Einheiten) berücksichtigt und somit nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße veranschlagt. Aufgrund lediglich geringer Kostenunterschiede sei die Angabe in der Größenordnung jedoch plausibel.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung Allergan: In der Fachinformation von Botox® wird zur Behandlung der chronischen Migräne eine Dosis von 155 bis 195 Einheiten empfohlen, die gemäß PREEMPT-Schema intramuskulär (i. m.) als 0,1-ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen injiziert werden [5]. Pro Anwendung ist demnach ein Vial mit 200 Allergan-Einheiten zu verwenden. Es sollte beachtet werden, dass bei der Rekonstitution von kristallisiertem BOTOX® und dem Aufziehen in eine zur Verabreichung geeigneten Injektionsnadel eine vollständige Aufnahme der Gesamtmenge von BOTOX® in der praktischen Anwendung nicht gegeben ist, sodass ein paar wenige Allergan-Einheiten in der Ampulle zurückbleiben. Dieser Effekt würde sich bei Verwendung der Packung mit 3x100 Allergan-Einheiten noch verstärken und damit schlussendlich zu keiner wirtschaftlicheren Verordnung führen. Das mehrmalige Aufziehen von Ampullen kann darüber hinaus das Risiko der Verunreinigung und damit eine Gesundheitsgefährdung der Patientinnen und Patienten steigern. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Botox® gemäß Fachinformation in einem 12-wöchigen Zyklus verabreicht wird und das hochempfindliche Eiweißmolekül vor Temperatureinflüssen sowie übermäßigen Stößen zu schützen ist [5]. Auf die Einhaltung der Kühlkette sollte dementsprechend geachtet werden.	Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten ist das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V zu berücksichtigenden. Entsprechend wird von den zur Verfügung stehenden Packungsgrößen in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht von Allergan ist aus eben genannten Gründen davon abzuraten, im Fall der Botox®-Anwendung bei chronischer Migräne das Multipack mit 3x100 Allergan-Einheiten zu verordnen, da das überschüssige Vial auf diese Weise unnötigen Umwelteinflüssen ausgesetzt wäre. Zudem muss nach 12 Wochen eine neue Verordnung erfolgen. Dementsprechend ist das Vial mit 200 Allergan-Einheiten die einzige wirtschaftliche Verordnung zur Behandlung der chronischen Migräne. Diesem Vorgehen folgt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B [8]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Dem Vorgehen des pU ist aus Sicht von Allergan in der abschließenden Dossierbewertung zu folgen. Für die Berechnung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Clostridium botulinum Toxin Typ A ist mit der Packung mit 200 Allergan-Einheiten die wirtschaftlichste Packungsgröße berücksichtigt.	

Literaturverzeichnis

1. International Headache Society. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia 2019 [zugegriffen am: 22.07.2019]; verfügbar unter: https://ichd-3.org/de/1-migrane/1-3-chronische-migraene/.
2. ICD. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 8A80.2 Chronic migraine*. 2018 [zugegriffen am: 21.02.2019]; verfügbar unter: https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f1336990680.
3. Lilly Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Galcanezumab (Emgality) - Modul 4 A*. 2019 [zugegriffen am: 01.07.2019]; verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3016/2019-04-01_Modul4A_Galcanezumab.pdf.
4. Diener, H.C., et al., *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018*. 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
5. Allergan Pharmaceuticals, Ireland, *Fachinformation BOTOX®*. 2018.
6. Ruscheweyh, R., et al., *Treatment of chronic migraine with botulinum neurotoxin A : Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society.* Nervenarzt, 2018. **89**(12): p. 1355-1364.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)*. 2019 [zugegriffen am: 22.02.2019]; verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B*. 2018 [zugegriffen am: 22.02.2019]; verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5401/2018-11-06_AM-RL-IV-SN_Botulinumtoxin-A-B_TrG.pdf.

5.7 Stellungnahme: Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)

Datum	18. Juli 2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab
Stellungnahme von	Prof. Uwe Reuter/ Prof. Zaza Katsarava (European Headache Federation)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S41/ S70	Wir teilen die Meinung des IQWIG nicht, 75% Responder Analysen nicht zur Nutzenbewertung von Galcanezumab heranzuziehen. In seiner Begründung hierzu schreibt das IQWIG korrekt, dass die IHS (International Headache Society) und die deutschen Leitlinien auf die ≥50% Responder und das Ziel einer ≥50% Verbesserung der Migränehäufigkeit fokussieren. Dieses liegt jedoch einzig darin begründet, dass wir bisher keine Substanzen zur Prophylaxe zur Verfügung hatten, die eine Besserung der Migräne Tage (Häufigkeit) um 75% aufzeigten. Eine Besserung der Migränehäufigkeit um ≥75 % war außerhalb der Vorstellung der Experten vor allem aufgrund der Vielgestaltigkeit der Migräne und der vermuteten Komplexität ihrer Pathophysiologie. Erst mit den Phase II Studien der monoklonalen Antikörper wurden ≥75 % Responder Raten bekannt, damals vor allem aus post-hoc Analysen (1). Für Galcanezumab waren aufgrund dieser Phase II Beobachtungen ≥75% und 100% Analysen a priori in den hier vorgelegten Studien vorgesehen. Sowohl für die Patienten als auch ärztlichen Kollegen ist der ≥75% Responder-Wert hoch relevant, da dieser die Therapieentscheidung beeinflusst. Zusammenfassend sollte eine Analyse dieser 75% und 100% Responder Raten innerhalb der Nutzerbewertung erfolgen. Statistisch ist	Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage pro Monat) werden Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, herangezogen. Im Endpunkt „Reduktion der Migränetage um ≥ 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S42	Galcanezumab Placebo in der Population „C“ überlegen, so dass wir für einen Zusatznutzen für die Kategorie der ≥75% Responder befürworten. Wir teilen die Meinung des IQWIG nicht, dass sich eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Galcanezumab nicht ableiten lässt. Zunächst wird der MSQ übereinstimmend als Instrument zur Bewertung der Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen angesehen. Der MSQ beurteilt wie Migräneattacken tägliche soziale und arbeitsrelevante Aktivitäten (role function-restrictive, RFR) einschränken, diese Aktivitäten verhindern (role function-preventive, RFP) und die Emotionen assoziiert mit Migräne Attacken. Prinzipiell gilt es zu bemerken, dass Erwartungshaltungen und Sozialisierung einer Gesellschaft Resultate von Lebensqualitätsfragebögen stark beeinflussen. Im Falle von EVOLVE I und II kommen aus unserer Sicht gesellschaftliche Unterschiede zwischen USA und Europa zum Tragen. Es ist aufgrund der soziokulturellen Gegebenheiten erklärbar, dass in der EVOLVE I Studie, die nur in den USA, Puerto Rico und Kanada durchgeführt wurde, keine Differenzen in der Domäne (role	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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	function preventive RPF) gefunden werden. In diesen Ländern muss gearbeitet werden, ansonsten wird kein Lohn bei Krankheitsausfall gezahlt. Diese beeinflusst den (RPF) Score vermutlich signifikant. Weiterhin steht dies im Kontrast zu Europa mit einer Vergütung eines durch die Migräne verpassten Arbeitstages, so dass hier durchaus andere Resultate für RPF Domäne zu erwarten sind. Daher halten wir es für legitim, bei der Auswertung der Lebensqualität nur auf die Studien zurückzugreifen, bei denen die USA /Kanada nicht mehr als 50% der Studienpopulation (EVOLVE-II und REGAIN) ausmachen. Zudem sollte bei der Beurteilung der Domänen die gesellschaftlichen Unterschiede bedacht werden. Die RFR Domäne, die das Funktionieren bei Aktivitäten beurteilt zeigt dagegen in den Analysen eine konsistente Besserung durch Galcanezumab auf; diese Domäne ist weniger durch Erwartung (und Gesellschaft) geprägt. Da für die RFR Domäne auch eine hohe methodische Güte durch das IQWIG bescheinigt wird, sehen wir analog zu unseren Ausführungen diesen Score als validen Parameter zur Messung der Lebensqualität an. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung eines Zusatznutzen für Galcanezumab für die Verbesserung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Literatur: 1) Dodick DW[1], Goadsby PJ[2], Silberstein SD[3], et al., **Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial.** Lancet Neurol. 2014 Nov;13(11):1100-1107.	

5.8 Stellungnahme: Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Datum	21.7.2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab (Emgality)
Stellungnahme von	Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mehrfach wird im IQWiG Bericht darauf hingewiesen, dass in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN zur Akutbehandlung des Migränekopfschmerzes „nicht alle in Deutschland zugelassenen bzw. empfohlenen Therapieoptionen“ eingesetzt werden konnten. Zur Prophylaxe wird festgestellt „Auch standen den Patientinnen und Patienten nicht alle nicht medikamentösen Maßnahmen zur Behandlung der Migräne zur Verfügung. Die Anwendung von Akupunktur sowie Chiropraktik, Physiotherapie und Transkutaner Nervenstimulation im Kopf-Hals-Bereich war nicht erlaubt“. Dies wird als Einschränkung der erlaubten Begleittherapien gewertet. Vorgeschlagene Änderung: Die in Deutschland üblichen Akuttherapien (Analgetika, Triptane) sowie die empfohlenen Basismaßnahmen (Patientenedukation, Entspannungsverfahren, Ausdauersport) zur Migräneprophylaxe konnten in den Studien weitergeführt werden. Begründung: Alle in Deutschland zugelassenen Triptane zur Akuttherapie waren in den Studien zur Akutbehandlung von Migräneattacken erlaubt. Nicht erlaubt war der Einsatz von Triptanen über mehrere Tage zur Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne. Dies ist für die	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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertung der Studienergebnisse ohne Relevanz, da für Triptane in dieser Indikation in Deutschland ohnehin keine Zulassung besteht. Die in Deutschland etablierten nicht-medikamentösen Basistherapien wie Ausdauersport und Entspannungsverfahren konnten unverändert fortgeführt werden. Der Ausschluss von Chirotherapie kann nicht als Begrenzung der nicht-medikamentösen Begleittherapie gewertet werden, da Chirotherapie keine wissenschaftliche Evidenz zur Migräneprophylaxe hat und deshalb auch in den Leitlinien der DMKG und DGN nicht zur Prophylaxe empfohlen wird (1). Die wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von Transkutaner Elektrischer Nervenstimulation (TENS) zur Migräneprophylaxe ist unzureichend belegt, so dass das Verfahren in dieser Indikation ebenfalls nicht empfohlen werden kann. Physiotherapie kann bei begleitenden Funktionsstörungen der Halswirbelsäule hilfreich sein, ein langfristiger Einsatz zur Kopfschmerzprophylaxe wird in der aktuellen Leitlinie der DMKG und der DGN nicht zur Prophylaxe empfohlen und wird in Deutschland in der Regelversorgung nicht erstattet, deshalb stellt der Ausschluss von Physiotherapie zur Migräneprophylaxe keine Einschränkung der üblicherweise eingesetzten in der GKV-Regelversorgung erstatteten nicht-medikamentösen Therapieoptionen dar. Wir sehen somit weder in der Akuttherapie noch in der nicht-medikamentösen Prophylaxe eine Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapien.	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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im IQWiG Bericht wird diskutiert, ob die Teilpopulation für die Nutzenbewertung adäquat ist, insbesondere wird diskutiert, dass nicht auszuschließen sei, „dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine weitere der oben genannten zugelassenen Therapien und nicht allein BSC infrage gekommen sein kann“. Vorgeschlagene Änderung: Die Teilpopulation zur Nutzenbewertung wurden adäquat gewählt. Begründung: Im Einzelfall kann für einen Teil der Patienten nach Ausschluss von Patienten mit ≥ 3 Vortherapien eine weitere zugelassene Therapie in Frage gekommen sein. Die Teilpopulation bildet die Versorgungsrealität jedoch durchaus korrekt ab, in den zur Bewertung eingeschlossenen Studien wurden Patienten mit episodischer und chronischer Migräne herangezogen. Beachtet man somatische und psychische Komorbidität sowie die	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, Amitryptilin, 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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einschränkungen und Kontraindikationen beim Einsatz der zugelassenen Therapien werden für weitere Substanzen häufig klinische begründete Bedenken oder Kontraindikationen vorgelegen haben. Die Population ist als repräsentativ für die beschriebene Patientengruppe anzusehen.	in Patientengruppe c) dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen (aus den folgenden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitryptilin) 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.
	Im IQWiG Bericht heißt es, dass durch die Bewertung der Tage mit Akutmedikation „keine maßgebliche darüberhinausgehende Information zu Migränetagen erwarten“ sei und diese deshalb „nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen“ wurden. Änderungsvorschlag: Die Tage mit Akutmedikation werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.	

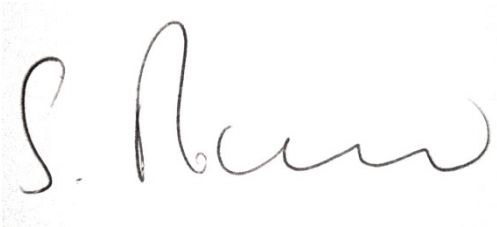
Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Begründung: Die Tage mit Akutmedikation sollten Berücksichtigung finden. Ziel einer Prophylaxe ist es nicht nur die Zahl der Attacken, sondern auch die Intensität von Kopfschmerzen und Begleitsymptomatik zu vermindern. Die Zahl der Tage, an denen Akutmedikation benötigt wird, ist hierfür ein etabliertes sinnvolles Instrument, dass auch in den Guidelines der International Headache Society für kontrollierte klinische Studien zur Migräneprophylaxe empfohlen wird (2, 3). Ein wesentliches Ziel der Prophylaxe ist es, die Anzahl der Einnahmetage von Akutmedikation zu reduzieren, da die zunehmend häufigere Einnahme von Akutmedikation und schließlich ein Übergebrauch mit Einnahme von Akutmedikation an mehr als 10 Tagen pro Monat einen wichtigen Chronifizierungsfaktor der Migräne darstellt. Die Zahl der Tage, an denen Akutmedikation eingenommen wird, hat deswegen prognostische Relevanz für den Verlauf der Erkrankung. Somit zeigt der Rückgang der Tage mit Akutmedikation möglicherweise einen anderen, zusätzlichen Effekt an, der allein durch den Rückgang der Tage mit Migräne bzw. mit Kopfschmerzen nicht ausreichend erfasst würde.	

Literaturverzeichnis

1. Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Stand: 31. Januar 2018. Abrufbar unter https://www.dgn.org/leitlinien
2. Tassorelli, C., Diener, H. C., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Ashina, M., . . . Wang, S. J. (2018). Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia, 38(5), 815-832. doi:10.1177/0333102418758283
3. Tfelt-Hansen, P., Pascual, J., Ramadan, N., Dahlof, C., D'Amico, D., Diener, H. C., . . . Schwedt, T. (2012). Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia, 32(1), 6-38. doi:10.1177/0333102411417901

Für das Präsidium der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG)



PD Dr. Stefanie Förderreuther

Präsidentin der DMKG

5.9 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab (Emgality®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Juli 2019 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Galcanezumab (Emgality®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt wurde. Die Nutzenbewertung wurde aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veranlasst. **Galcanezumab** ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen: ▪ Für (A) unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, legte der G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitryptilin fest. ▪ Für (B) Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, legte der G-BA Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A fest. ▪ Für (C) Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen,	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, legte der G-BA Best-Supportive-Care fest. Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung und stellt einen Zusatznutzen fest. Für die Patientengruppe (C) sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Diese Einschätzung ergibt sich aus den drei vom IQWiG herangezogenen Studien, die ausschließlich positive Effekte bei der Reduktion der Migränetage sowie der Veränderung des Migränezustands unter Therapie zeigten. Trotz dieser Datenlage wurde die Aussagekraft als limitiert angesehen und mit Blick auf Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der fragestellungsbezogenen Patientenpopulation herabgestuft. Der Hersteller hatte in seinem Dossier einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. Für die Patientengruppen (A) und (B) sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hierfür wurden nach Aussagen des IQWiG keine Daten vorgelegt.	
Bewertung der Aussagekraft der drei relevanten Studien Der Hersteller hat insgesamt drei doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien vorgelegt, die er fragestellungsbezogen in der relevanten Teilpopulation (C) ausgewertet hat und deren Ergebnisse **große positive Effekte** zeigen. So zeigt sich beim Endpunkt Migränetage/Monat (Reduktion um ≥ 50 %) einen Effekt mit RR von 4,21 (95%-KI [3,39; 5,24]; p < 0,001), welcher vom IQWiG als erheblicher Zusatznutzen eingeordnet wird (RR 95%-	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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
KI: 0,24 [0,19; 0,29]; p < 0,001 [umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens]). Bei der Bewertung der Aussagekraft wird zunächst das Verzerrungspotenzial der drei Studien vom IQWiG als niedrig eingeschätzt. Abschließend kommt das IQWiG jedoch zum Schluss, dass die **Aussagesicherheit** der Ergebnisse aus den drei eingeschlossenen Studien aufgrund von Unsicherheiten reduziert sei und damit **maximal Hinweise** auf einen Zusatznutzen liefern könnten. Dabei wird auf Unsicherheiten bei der Umsetzung der ZVT sowie bei der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten verwiesen, die nach Einschätzungen des IQWiG vorhanden seien: ▪ So stellt das IQWiG fest, dass in den drei Studien den Patientinnen und Patienten nicht alle verfügbaren bzw. empfohlenen medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung gestanden hätten, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. ▪ Zudem sei nach Aussagen des IQWiG nicht ausgeschlossen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine weitere zugelassene Therapie und nicht allein BSC infrage gekommen sein könnte und es auch unklar sei, ob bei den Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure diese die zeitlich letzte	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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie darstellen würde. Für die benannten Unsicherheiten ist das Ausmaß der möglichen Verzerrung aus den Ausführungen des IQWiG leider nicht ablesbar. Da die positiven Effekte sehr groß sind, ist damit fraglich, ob die Herabstufung der Aussagesicherheit tatsächlich gerechtfertigt ist. Deshalb sollte der G-BA die Aussagesicherheit der drei Studien mit Hilfe der medizinischen Fachexperten erneut mit Blick die benannten Unsicherheiten (bzw. das Ausmaß der möglichen Verzerrung) prüfen. Eine Bewertung der Aussagesicherheit sollte dabei auch die Größe der vorliegenden Effekte angemessen berücksichtigen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.10 Stellungnahme: Dr. med. Astrid Gendolla

Datum	21.07.2019
Stellungnahme zu	Galcanezumab/Emgality®
Stellungnahme von	Dr. med. Astrid Gendolla, Fachärztin für Neurologie mit Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie und Psychothera-pie, Vizepräsidenten der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie (DGS) und Regionalbeauftragte der Deut-schen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Stellungnahme: Der IQWiG-Bericht Nr. 787 zu Galcanezumab bei Migräne (Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) ist aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht zu begrüßen. Er bestätigt einen beträchtlichen Zusatznutzen der neuen Substanz Galcanezumab in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Migräne, die auf die bisher zugelassenen Medikamente zur prophylaktischen Behandlung der Migräne nicht angesprochen oder diese nicht toleriert haben. Dieser Zusatznutzen wird belegt durch die Daten für das Krankheitsbild episodische Migräne Evolve 1 und Evolve 2 Studie (1)sowie der Regain Studie (2) für die chronische Migräne. Zusammenfassend stellt der IQWiG Bericht einen erheblichen Zusatznutzen für die Gruppe von erwachsenen Patienten die an mindestens 4 Migränetagen pro Monat leiden und für die nur noch BSC in Frage kommt einen erheblichen Zusatznutzen für die Behandlung mit Galcanezumab 240 mg im Vergleich zu Placebo fest. Hier ist dem Bericht des IQWiG nur zuzustimmen.	
Hintergrund- Migräne als Erkrankung mit beträchtlichem sozialmedizinischen Impact :	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Krankheitsbild Migräne ist das einzige neurologische Krankheitsbild bei dem Patienten mit zum Teil schwer ausgeprägter klinischer Symptomatik behandelt werden – bei fehlendem Korrelat, also bei blandem neurologischen Status und unauffälliger Zusatzdiagnostik. Das wichtigste Instrument der Diagnostik aber auch Therapie ist das Kopfschmerztagebuch des Betroffenen. Hier plädieren wir für die Behandlung mit Galcanezumab eine Dokumentation per Kopfschmerztagebuch / App festzulegen um den Effekt der Therapie adäquat zu evaluieren. Bereits zu einem anderen Zeitpunkt ist in einer Anhörung bei GBA diskutiert worden dass die Versorgungssituation für Migränepatienten in Deutschland, vor allem bei chronifizierte Patienten mit eventuell bestehenden Komorbiditäten wie Angst und Depression oder anderen Schmerzerkrankungen die Versorgungslage desolat ist. Es bestehen zu wenig interdisziplinäre Versorgungsstrukturen und koordinierte Verbindung zwischen ambulanter und tagesklinischer oder stationärer Versorgung. Diese Lücke kann durch die Zulassung und den Einsatz der neuen Substanz zumindest gemildert werden. Die Bedeutung dieses Zusatznutzens liegt insbesondere darin, dass es für schwer betroffene Patientinnen und Patienten mit Migräne bislang keine weitere Therapieoption gibt, wenn die zugelassenen Standardsubstanzen nicht wirksam gewesen sind. Dies ist nach unserer	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erfahrung bei bis zu 10% aller von Migräne Betroffenen der Fall. Migräne hat eine hohe bevölkerungsbezogene Lebenszeitprävalenz (mindestens 15%). Die WHO geht davon aus, dass die drei häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt weltweit der Spannungskopfschmerz (ca. 1,5 Mrd.), Migräne (958,8 Mio.) und der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (58,5 Mio.) sind (2,3). Zusammengefasst tragen diese drei Erkrankungen mit ungefähr 17% zu der weltweiten Behinderung aufgrund von neurologischen Erkrankungen bei, die Migräne ist dabei die am zweitstärksten behindernde neurologische Erkrankung überhaupt (3). Dies bedeutet, dass es aus patienten-individueller, aber auch aus gesellschaftlicher Sicht einen hohen Bedarf an neuen wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne, insbesondere in der Prophylaxe, gibt. Es ist zu begrüßen, dass der IQWiG-Bericht diese Einschätzung nachvollzieht. Auch die Kosten der Migräne sind aus sozialmedizinischer Sicht zu berücksichtigen. Dabei ergibt sich eine große Diskrepanz zwischen direkten und indirekten Kosten der Migräne. Jüngsten Berechnungen zufolge kostet Migräne in Europa pro Jahr 111 Mrd. € und pro Person und Jahr 1.222,- € mit 93% indirekten Kosten (4). Insofern ist es auch aus volkswirtschaftlicher Sicht sinnvoll, die Migränebehandlung derart zu verbessern, dass weniger Fehltage und eine verbesserte Produktivität	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
resultieren.	
Es ist ferner zu begrüßen, dass den neuen (und damit folglich teureren) Substanzen in erster Linie bei den Betroffenen ein Zusatznutzen bescheinigt wird, die auch in besonderem Maße eine neue Therapie benötigen und von der auch profitieren. Dies wurde durch eine Reduzierung der monatlichen Migränetage über die 6 Monate der Behandlung mit Galcanezumab im Vergleich zu Baseline. (Evolve 1 und 2) gezeigt. Bei der Regainstudie wurde die Anzahl der Monatlichen Migränetag / Monat gemittelt über 3 Monate im Vergleich zur Baselinephase als primärer Zielparameter festgelegt. Die Zielparameter der Studien entsprechen auch den Empfehlungen der IHS zur Durchführung solcher Studien (5,6) Es ist sehr erfreulich, dass das IQWiG hier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen konstatiert.	
<u>Lebensqualität bei Studien zur Prophylaxe der Migräne:</u> Ebenfalls ist zu einem anderen Zeitpunkt in einer Anhörung beim GBA ausführlich über das Konzept der Lebensqualität bei Migräne und die derzeit zur Verfügung stehenden Instrumente diskutiert worden.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unbestritten ist die Notwendigkeit der Entwicklung weiterer Instrumente, zum heutigen Zeitpunkt sind die in internationalen Studien eingesetzten Instrumente wie Hit 6, Midas etc. das, was zur Verfügung steht. Wir nutzen derzeit auch in der Versorgung von Patienten jenseits von klinischen Studien diese Instrumente. Bei Migräne als anfallsartiger und für den Patienten nicht vorherbestimmbarer Erkrankung resultiert die krankheitsbezogene Lebensqualität in erster Linie aus der Zahl der Tage in denen die Betroffenen funktionell beeinträchtigt sind. Insofern spiegelt der HIT-6-Fragebogen in erster Linie das Ausmaß der Beeinträchtigung von Lebensqualität wider, zumal er auch änderungssensitiv ist. Andere Messinstrumente zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Migräne liegen nicht vor. Zwar gibt es den MSQv2.1-Fragebogen, dieser ist aber auf Deutsch nicht wissenschaftlich validiert. Die standardisierten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie z.B. der SF-12/36 sind dagegen nicht geeignet, die Lebensqualität bei Migräne mit hinreichender Veränderungssensitivität zu erfassen. Der IQWiG-Bericht ordnet die Ergebnisse in der Metaanalyse der vorgelegten Studien hinsichtlich des Parameters „Gesundheitszustand unter Therapie (PGI-I) als relevant ein.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somit ergibt sich ein Zusatznutzen für Galcanezumab plus BSC gegenüber BSC allein.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Änderungsvorschlag zu Valproinsäure: Der IQWiG-Bericht schließt Valproinsäure in die Vortherapien mit ein, die ausprobiert werden müssen, bevor ein Patient zur Gruppe derjenigen gehört, für die ein Zusatznutzen von Galcanezumab belegt ist. Dabei muss Valproinsäure als letzte Substanz aller Prophylaktika gegeben werden, da keine formale Zulassung der Substanz für die Migräneprophylaxe vorliegt, sondern nur eine Erstattungsfähigkeit im off-label-Gebrauch. Hierzu ist anzumerken,	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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass der Einsatz von Valproinsäure außerhalb klar definierter epileptischer Krankheitsbilder zunehmend in Frage gestellt wird aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der nachgewiesenen Embryotoxizität. So hat es erst am 09.11.2018 einen ausführlichen, sehr einschränkenden Rote-Hand-Brief zu Valproinsäure gegeben, der die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter fast völlig ausschließt. In Bezug auf Migräne kann zwar von einer hinreichenden Evidenz für die Wirksamkeit von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe ausgegangen werden, aber auch hier müssen die o.g. Einschränkungen gesehen werden, zumal der weit überwiegende Anteil der Betroffenen aus Frauen im gebärfähigen Alter besteht. Aus diesem Grund läuft derzeit auch ein Verfahren zum Widerruf des off-label-Gebrauchs von Valproinsäure in der Migräneprophylaxe. Sollte dieses Verfahren wider Erwarten nicht zum Widerruf führen, so würde es dennoch einen unverhältnismäßigen und medizinisch nicht zu begründenden Aufwand bedeuten, alle Betroffenen mit Migräne an wenigstens 4 Tagen pro Monaten nach Versagen der zugelassenen Substanzen auch noch auf Valproinsäure einzustellen (oder Kontraindikationen	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. Insgesamt kommt Valproinsäure nicht regelhaft für alle Patienten infrage.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu begründen), bevor Galcanezumab werden darf. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus den genannten Gründen plädieren wir Valproat aus der Liste der notwendigen Vortherapien zu entfernen.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Literatur:

1. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine
The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial
A. Virginia L. Stauffer, PharmD; David W. Dodick, MD; Qi Zhang, PhD; Jeffrey N. Carter, PhD; Jessica Ailani, MD; Robert R. Conley, MD JAMA Neurology

2.Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial Vladimir Skljarevski[1], Manjit Matharu[2], Brian A Millen[1], Michael H Ossipov[3], Byung-Kun Kim[4] and Jyun Yan Yang[1]Cephalalgia(0) 1–13 ! International Headache Society 2018 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0333102418779543 journals.sagepub.com/home/cep

3. Galcanezumab in chronic migraine The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study
Holland C. Detke, PhD, Peter J. Goadsby, MD, PhD, Shufang Wang, PhD, Deborah I. Friedman, MD, MPH,Katherine J. Selzler, PhD, and Sheena K. Aurora, MD
Neurology® 2018;91:e1-e11. doi:10.1212/WNL.0000000000006640

4) Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2017; 16: 877-897

5) World Health Organization. Global Health Estimates 2015: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. Geneva, 2018. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html. Accessed February 28, 2018.

6. Line M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Andrée C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol 2012; 19: 703-711

7) Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, HansenJM, Lanteri-Minet M, Loder E, McCrory D, Plancade S, Schwedt T; International Headache Society ClinicaTrials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia 2012; 32: 6-38

8) Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia 2018; 38: 815-832

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Galcanezumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2019
von 13.00 Uhr bis 14.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH :**

Frau Dr. Krämer
Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Nicolay
Frau Dr. Röhrig

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Handrock
Frau Dr. Koch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pharm-Allergen GmbH:**

Herr Dr. Fuxa
Herr Dr. von Hundt

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **TEVA GmbH:**

Frau Glanemann
Frau Schneller

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Dr. Bräutigam
Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie e. V. (DGS):**

Frau Dr. Gendolla

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. (DMKG):**

Herr PD Dr. Gaul

Angemeldeter Teilnehmer der **European Headache Federation (EHF):**

Herr Prof. Dr. Reuter

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Nicht-medikamentöse Therapie, Teilpopulation C

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, seien Sie uns herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung in Bezug auf Galcanezumab zur Migräneprophylaxe. Wir haben eine ganze Vielzahl von Stellungnehmern in dieser Anhörung. Neben dem pharmazeutischen Unternehmer Lilly haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Professor Uwe Reuter und Professor Zaza Katsarava von der European Headache Federation Stellung genommen, weiter die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, die DMKG, Frau Dr. Gendolla, Fachärztin für Neurologie und Vizepräsidentin der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie, der GDS, dann Novartis Pharma, TEVA, Ratiopharm, Pharm-Allergen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine Damen und Herren, ich muss als Erstes die Anwesenheit feststellen. Da wir ein Wortprotokoll führen, ist das notwendig. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Frau Dr. Krämer, Frau Professor Kretschmer, Frau Dr. Nicolay und Frau Dr. Röhrig da sein – jawohl, wunderbar –, dann von der AkdÄ Frau Dr. Bräutigam und Herr Professor Lempert – jawohl. Frau Dr. Gendolla von der Deutschen Gesellschaft für Schmerztherapie habe ich auch schon gesehen. Anwesend sein sollten Herr Privatdozent Dr. Gaul von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und Herr Professor Reuter von der European Headache Federation – sie sind auch da, wunderbar –, außerdem von Novartis Frau Dr. Handrock und Frau Dr. Koch – jawohl –, von Pharm-Allergen Herr Dr. Fuxa und Herr Dr. von Hundt – jawohl –, von Ratiopharm Herr Diessel und Frau Rath – jawohl – und schließlich Herr Glanemann und Frau Schneller von TEVA sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Habe ich irgendjemanden nicht erwähnt? – Wunderbar, dann sind wir auch vollzählig.

Meine Damen und Herren, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, habe ich zwei Fragen vorweg für die Anhörung, und zwar an den pharmazeutischen Unternehmer. Vor dem Hintergrund der potenziell langfristigen Anwendung würden wir gerne wissen: Sind vergleichende Daten zur Langzeitsicherheit geplant? Darüber hinaus interessiert uns: Sind direkt vergleichende Studien bei nicht bzw. kaum vorbehandelten Patienten, also Patientenpopulation A, in der Zukunft geplant?

An die klinischen Experten habe ich folgende Frage: In der Auswertung der Patientenpopulation C wurden ja nur Patienten berücksichtigt, bei denen in mindestens drei oder mehr als drei Therapien verschiedener Wirkstoffklassen versagt haben; sie waren grundsätzlich von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Deshalb meine konkrete Frage: Stellt die Studienpopulation denn so, wie sie ist, eine repräsentative Gruppe der Patienten dar, die für BSC, also Best Supportive Care, infrage kommen? Das würde ich gerne wissen.

Ich gebe jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Wer macht das? Frau Professor Kretschmer, nehme ich an. – Jawohl, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, noch einmal guten Tag! Lassen Sie mich schnell vorstellen, mit wem wir heute da sind, um Ihnen die Fragen zu beantworten. Zu meiner linken Seite ganz außen ist es Frau Nicolay, bei uns verantwortlich für die Statistik. Zu meiner anderen Seite ist es Frau Susanne Krämer. Sie macht bei uns die Schmerzen – das hört sich schlimm an; aber sie ist bei uns im Hause für Galcanezumab verantwortlich. Auf der rechten Seite sitzt Frau Röhrig; sie hat das Dossier verantwortet. Mein Name ist Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access.

Wir sind heute hier, um über Galcanezumab bei der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen zu sprechen. Dafür haben wir Ihnen drei randomisierte klinische Studien vorgelegt: zwei zur episodischen und eine zur chronischen Migräne. Die Daten sind wie immer von Lilly: Die Studie ist solide aufgesetzt worden, ausgewertet worden, durchgeführt worden, und die Daten zeigen durchweg gleiche Ergebnisse. Die Ergebnisse sind damit extrem robust.

Doch bevor ich jetzt direkt auf die Details zu den Studien eingehe, lassen Sie mich ein bisschen den Patienten beschreiben, um den es heute eigentlich geht. – Patienten, die für eine Migräneprophylaxe infrage kommen, haben häufige und wiederkehrende Migräne. Sie äußert sich in sehr schwerwiegenden Kopfschmerzen und Begleitsymptomatiken wie Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit. Diese Symptome treten am Migränetag auf; aber auch an Tagen darum herum ist der Patient nicht frei von der Symptomatik. Es entstehen weitere Symptome wie Müdigkeit und Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, und es treten Stimmungsschwankungen auf. Das heißt, die Patienten sind nicht nur an dem Migränetag selber, sondern auch an den Tagen darum herum, also am Tag zuvor und am Tag danach, durch ihre Erkrankung belastet.

Wenn man sich dann noch vorstellt, dass diese Symptome, dieser Migränetag selber und die Symptome darum herum, nicht nur einmal im Monat entstehen, sondern bei episodischer Migräne an vier bis 14 Tagen im Monat und bei der chronischen Migräne an 15 Tagen oder mehr, so kann man sich vorstellen, dass die Patienten eine sehr deutliche Einschränkung in ihrem täglichen Leben haben, in der beruflichen Tätigkeit eingeschränkt sind und auch im Umgang mit Familie und Freunden – denken wir jetzt gerade an die Urlaubszeit – immer die Sorge haben, dass sie wegen der Migräne ausfallen; denn Migräne entsteht sehr häufig in der Entspannungsphase, entweder am Wochenende oder wenn man sich freut, dass man einen Tag frei hat, oder eben auch im Urlaub. Freude am Leben sieht für mich ein bisschen anders aus.

Eine Akutbehandlung ist für diese Patienten nicht ausreichend, um die starken Schmerzen und die Begleitsymptomatik auf ein erträgliches Maß zu reduzieren. Darüber hinaus besteht die Gefahr von weiteren Kopfschmerzen durch einen Medikamentenübergebrauch. Wenn Patienten mehrfach im Monat Triptane nehmen, nämlich zehn oder mehr Tage im Monat, besteht das Risiko für Kopfschmerzen, die dann auch wieder entstehen, also eigentlich nicht das, was wir wollen.

Die Patienten sind dementsprechend physisch und psychisch stark beeinträchtigt und leiden sehr stark unter der Migräne. Deshalb ist die Behandlung dieser Patienten mit Migräneprophylaktika angezeigt; aber die Medikamente, die zur Verwendung kommen oder die zugelassen sind, unterscheiden sich sehr stark hinsichtlich ihrer Verträglichkeit. Darüber

hinaus zeigen sie sehr viele unerwünschte Wirkungen und haben Kontraindikationen. Weiterhin gibt es Medikamente, die eine eingeschränkte Zulassung in der Migräne besitzen, oder sogar ein Migräneprodukt, das nur über die Off-Label-Liste angewendet werden kann, also gar keine Zulassung für die Migräne hat, sodass die Auswahl für die Patienten, die tatsächlich sehr stark unter der Migräne leiden und die Prophylaktika benötigen, eingeschränkt ist. Für diese Patienten ist es häufig so, dass nach zwei erfolglosen Therapien andere Therapien gar nicht mehr zur Verfügung stehen, weil sie aufgrund von Kontraindikationen ausgeschlossen sind. Diese Patienten gelten als schwer behandelbar und brauchen eine weitere, eine neue Therapiealternative. Galcanezumab ist eine solche mögliche Therapie aus dem Feld der CGRPs, was hier eine Therapieoption darstellen kann.

Wie die Daten aus unseren drei vorgelegten Studien konsistent belegen, reduziert Galcanezumab signifikant unter anderem die monatlichen Kopfschmerztage, die monatlichen Kopfschmerztage mit Lärm- und Lichtempfindlichkeit und die Migränekopfschmerzstunden. Darüber hinaus ist die Lebensqualität verbessert. Die Patienten berichten selbst davon, dass sie in Alltagsaktivitäten, bei der Konzentrationsfähigkeit, bei der Arbeit, beim Umgang mit Familie und Freunden wieder deutlich positiver gestimmt sind; dies haben sie uns als eine sehr positive Wahrnehmung dargestellt.

In Summe verhindert Galcanezumab danach signifikant die Kopfschmerzen und die Begleitsymptome am Migränetag selber und auch an den Tagen darum herum. Bei zwei Dritteln der Patienten ist es so, dass die Migränetage um die Hälfte reduziert sind; bei einem Drittel der Patienten liegen sogar migränefreie Monate vor. Die Patienten berichten von sich selber, sie fühlten sich gesünder, und dementsprechend ist auch wieder eine Partizipation am Leben für diese Patienten deutlich erleichtert, sei es im Beruf oder sei es privat.

Deshalb sehen auch wir einen erheblichen Zusatznutzen für Galcanezumab als gerechtfertigt an, insbesondere für Patienten, die eine hohe Krankheitslast haben und für die keine andere Therapieoption mehr zur Verfügung steht. Wir würden uns freuen, wenn wir dies dann auch im Beschluss wiederfinden würden. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Fragen? – Frau Biester.

Frau Biester: Ich habe eine Frage zu Ihrem Vorgehen mit den Responderanalysen, zu denen Sie auch Stellung genommen haben. Da möchte ich kurz Ihr Vorgehen im Dossier skizzieren: Sie haben für die Lebensqualität den MSQ vorgelegt, der aus drei Domänen besteht, und haben das mit Responderanalysen analysiert. Die zugrunde liegenden Schwellenwerte haben Sie so genommen, wie sie ursprünglich einmal im SAP geplant waren. Sie haben dann aber in einem Amendment zum SAP selber geschrieben, dass diese Schwellenwerte gar nicht angemessen seien; deswegen wurden diese Analysen aus dem SAP gestrichen. Sie haben dann für eine der Domänen einen neuen Schwellenwert ermittelt, aber für die anderen beiden nicht, und haben jetzt im Dossier diejenigen Schwellenwerte, die Sie aus dem SAP gestrichen haben, vorgelegt. Sie haben sich im Dossier nicht dazu geäußert, warum Sie für die Nutzenbewertung diese Werte dann doch als angemessen ansehen. Auch in der Stellungnahme haben Sie das auf unsere Kritik hin nicht erklärt. Da ist meine Frage, ob Sie das auflösen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Frau Nicolay, bitte schön. – Ich habe eine ganz herzliche Bitte: Wir haben hier in diesem Raum eine fürchterliche Akustik. Sie müssten immer ganz nah ans Mikrofon gehen. Anderenfalls können wir uns gegenseitig nur schwer verstehen.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Ich wollte nicht so laut reden, weil ich das Gefühl habe – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nein, das ist gut. Je lauter, umso besser! Das ist jedenfalls hier hinten sonst schwer zu verstehen.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Okay, dann versuche ich, so laut wie möglich zu sprechen. – Ich wollte zwischen diesen drei Domänen differenzieren. In der ersten Domäne, der Restrictive Domain, haben wir in der Tat die MIDs herangezogen, wie sie sich auch im Label und in der Fachinformation befinden. In den anderen beiden Domänen – da haben Sie recht – waren sie zwar initial geplant, wurden dann aber wieder aus den SAPs, die für die Gesamtstudien zuständig sind, herausgestrichen, weil sie im Rahmen der regulatorischen Diskussion nicht mehr gefordert waren. Sie sind aber nach unserer Meinung immer noch relevant, weil sie auch mit Publikationen belegt sind. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nachfrage Frau Biester.

Frau Biester (IQWiG): Sie haben jetzt gerade gesagt, sie wären nicht mehr gefordert gewesen. Beim SAP steht in dem Amendment, dass sie nicht angemessen sind. Das ist meines Erachtens ein Unterschied.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Das kann ich nicht wirklich beurteilen, weil wir natürlich nicht mit in den regulatorischen Diskussionen sitzen. Nichtsdestotrotz sind wir der Meinung, dass die MIDs, weil sie durch Publikationen belegt sind, auch angemessen sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich bin jetzt ein bisschen überrascht. Wir haben ja gerade von Ihnen, Frau Professor Kretschmer, recht ausführlich gehört, welchen hohen Stellenwert die Lebensqualität gerade bei der Erkrankung Migräne hat. Nun wurden ja auch im SAP Responderanalysen mit bestimmten Responsekriterien oder Responseschwellen geplant; dann wurde es wieder gestrichen. Meine Frage ist: Wenn Sie dem Clinical Study Report ein solches Gewicht beimessen, warum wurden dann diese Lebensqualitätsdaten, die ursprünglich geplant waren, per Amendment, wenn ich das richtig verstanden habe, aus dem SAP wieder gestrichen? Warum wurden sie als nicht relevant oder als nicht gefordert erachtet? Oder waren die Responseschwellen nicht geeignet, um das zu zeigen, was eigentlich zu zeigen wäre? Das habe ich immer noch nicht ganz verstanden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Röhrig, bitte.

Frau Dr. Röhrig (Lilly): Zu Ihrer Frage, ob die Responsekriterien nicht geeignet waren: Im SAP waren gewisse Responsekriterien vordefiniert. Das waren eben diese publizierten MIDs, die auch validiert waren und die bislang gängig waren. Nach Empfehlungen der FDA wurden allerdings neue MIDs für diese Role Function Restrictive Domain anhand der Studiendaten entwickelt, also im Studienkontext selber, weil dies eben die höhere

methodische Güte hat und die MIDs somit noch aussagekräftiger sind. Diese hat man dann eben herangezogen, da das die Domäne ist, die auch die FDA hauptsächlich interessiert. Die FDA sieht diese Domäne als die wichtigste an; aus den drei Domänen hat man sich dann eben auf diese Domäne beschränkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Reicht das aus?

Frau Biester (IQWiG): Nicht so richtig; das erklärt nur den Schwellenwert für die eine Domäne, aber nicht für die anderen beiden Domänen, bei denen Sie dann diese eigentlich gestrichenen Schwellenwerte doch wieder herangezogen haben. Zudem sind die Publikationen, in denen es validiert wurde oder als validiert beschrieben ist, auch älter als Ihre Studie. Das heißt, es hat sich vielleicht auch überholt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Röhrig, Sie können noch einmal antworten.

Frau Dr. Röhrig (Lilly): Das ist richtig. Es liegen für die anderen beiden Domänen noch keine im Studienkontext validierten oder entwickelten MIDs vor. Weil wir gerne im Dossier der Vollständigkeit halber alle Domänen darstellen wollten, mussten wir eben auf publizierte MIDs zurückgreifen. Das haben wir auch getan. Wir haben auch noch ein zweites Set von publizierten MIDs als Sensitivitätsanalyse im Dossier dargestellt. Das ist also die bestmögliche Evidenz, die wir für unser Dossier nutzen konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Direkt dazu noch einmal Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Jetzt habe ich es immer noch nicht genau verstanden. Halten Sie MIDs, die validiert sind und die Sie auch ursprünglich geplant hatten – ich nehme an, da macht man sich ja auch Gedanken –, für valide oder nicht? Sie sind jetzt nur auf eine eingegangen. Halten Sie es für notwendig, in jedem Fall sozusagen innerhalb der Studie eine erneute Validierung vorzunehmen? Ich meine, das geht ja hier um einen migränespezifischen Lebensqualitätsfragebogen. In dieser Indikation, denke ich, sind sie validiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Röhrig noch einmal.

Frau Dr. Röhrig (Lilly): Es ist nicht unbedingt notwendig, sie im Studienkontext zu entwickeln; aber wenn dies möglich ist, dann ist das natürlich die solidere Herangehensweise. Aber die publizierten MIDs wurden auch vorher verwendet; sie sind publiziert und validiert. Das heißt, sie sind im Kontext des Lebensqualitätsfragebogens schon auch valide.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, hatten Sie sich direkt zu diesem Beitrag gemeldet oder zu einem anderen?

(Frau Teupen: Noch einen Schritt weiter!)

– Okay. Dann ist Herr Rodewyk jetzt dran.

Herr Dr. Rodewyk (KBV): Ich habe zwei Fragen. Zum ein haben Sie Patienten, die mehr als drei Therapien hatten, ausgeschlossen. Gab es eine Rationale dafür, oder welche Kombinationen wollten Sie nicht in dieser Vortherapie enthalten haben, war es das Topiramat? Warum haben Sie das mit drei eingegrenzt? Die andere Frage ist: Erfolgte der

Ausschluss von TENS, von Chirotherapie und physikalisch-therapeutischen Maßnahmen eher deshalb, um da die Spannungskopfschmerzen nicht hineinzuholen, oder was war die Rationale dafür?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer, bitte.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Die Tatsache, dass man die Grenze an Medikamenten, die zur Prophylaxe vorab genommen waren, bei drei Medikamenten setzt, und dies ganz klar nur dann, wenn sie wegen mangelnder Wirksamkeit nicht weiter genommen wurden – bei allen anderen Gründen war es möglich, dann in die Studie hineinzugehen –, ist wohl der Erfahrung geschuldet, dass man bei vielen Krankheiten sieht, dass dann, wenn sehr viele Vortherapien gelaufen sind, die Wirksamkeit des nächsten Medikamentes, das man einsetzt, sehr gering wird. Sehr erstaunlich ist bei den Daten, die wir von Galcanezumab haben, dass wir da keinen Einfluss sehen konnten. Das wusste man aber vorher nicht. Wir sehen keinen Einfluss der Anzahl der Vortherapien auf die Wirkung. Im Gegenteil, der Unterschied zu Placebo ist bei mehreren Vortherapien noch sehr viel deutlicher. Das war das Rational. Die Daten, die dann gewonnen wurden, haben eine andere Richtung gezeigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Darf ich hierzu die Kliniker noch einmal direkt befragen? Ich hatte die Frage ja aus klinischer Sicht schon angesprochen: Haben wir es denn jetzt mit der Gruppe, die unter c) [als Population C] untersucht wird, mit einer repräsentativen Population zu tun? – Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Ich denke durchaus, dass das repräsentativ ist. Wir sehen im klinischen Alltag viele Patienten, die zwei, drei Vortherapien hatten und dann nicht weiterbehandelt werden, weil die Patienten aus der Vorerfahrung – es hat nicht gewirkt oder es gab Nebenwirkungen, was ja auch ein Grund ist; gezählt haben ja nur die Medikamente ohne Wirkung – dann die Hoffnung oder die Erwartung verlieren, dass das nächste Medikament hilft. Umso erstaunlicher ist es, dass es dann trotzdem funktioniert, wie die Studiendaten zeigen.

Außerdem möchte ich noch etwas zur zweiten Frage ergänzen, die Sie in Bezug darauf gestellt hatten, dass Chirotherapie ausgeschlossen war. In der Stellungnahme des IQWiG steht ja auch, dass Vortherapien sowohl für die Akuttherapie als auch für die Prophylaxe nicht zugelassen seien. Bei der Akuttherapie war nur die konsekutive Gabe von Triptanen über mehrere Tage bei der menstruellen Migräne ausgeschlossen. Dafür gibt es tatsächlich gute Studienevidenz, aber dafür sind Triptane in Deutschland nicht zugelassen. Insofern ist das aus unserer Sicht irrelevant.

Das Zweite zur Chirotherapie und TENS, was aufgeführt wurde: Zur Chirotherapie gibt es überhaupt keine vernünftigen Daten, zu TENS gibt es nur alte Studiendaten und auch nichts, was so valide ist, dass es in der Leitlinie als Prophylaxe der Migräne empfohlen wird. Erstattet von den Krankenkassen wird es in dieser Indikation schon gleich zweimal nicht. Insofern halte ich das für irrelevant und denke, dass die Patientenpopulation tatsächlich für den Migränepatienten insgesamt realistisch ist. Je nachdem, ob man dann Patienten in der Klinik sieht, die häufig schwer betroffen sind, die noch mehr Prophylaxen haben, oder Patienten, die man ambulant sieht, die vielleicht noch nicht so weitgehend vorbehandelt sind,

kann das natürlich variieren, und für einzelne Patienten kann es auch durchaus noch eine Option geben, aber nicht generell für alle.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Direkt ergänzend Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Es ist sicherlich richtig, dass es viele Patienten gibt, die nach zwei Prophylaxen schon am Ende der Fahnenstange sind, weil andere Medikamente von vornherein nicht infrage kommen – Gewichtszunahme, Blutdrucksenkung –, sodass man schon abschätzen kann, dass es nicht vertragen wird. Aber dennoch gibt es auch die anderen, die drei oder vier oder sogar fünf Substanzen durch haben. Auf sie, die wirklich Therapieresistenten, zielte ja die ursprüngliche G-BA-Festlegung ab. Insofern haben wir hier eine gewissen Verschiebung hin zu den doch etwas leichter Erkrankten, obwohl ich glaube, dass es insgesamt noch eine ausreichende Repräsentativität gibt, weil das natürlich ein überlappendes Krankengut ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu jetzt Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Noch einmal ergänzend dazu: Wir haben uns natürlich an das gehalten, was wir im G-BA als Beratung bekommen haben, wobei auch eindeutig gesagt wurde, dass die Studie, wie sie vorliegt, zu verwenden ist oder verwendbar ist – das genaue Wording müsste ich jetzt nachgucken –, zumindest einmal, dass bei Patienten in der Migräne nicht immer davon ausgegangen werden kann, dass alle Therapien durchgeführt werden müssen, bevor Best Supportive Care angewendet wird. Aber natürlich ist es auch so: Galcanezumab soll nicht sofort stante pede nach zwei Therapien angewendet werden. Es soll für Patienten verwendet werden, für die keine Therapiealternative mehr da ist, wo wirklich geguckt wird: Kontraindikation, Kinderwunsch, was liegt ansonsten noch vor? Wenn das alles nicht funktioniert, nicht anwendbar ist, wenn die Therapien, die dann zur Verfügung stehen, ausprobiert wurden und der Patient keine Erleichterung hat, dann soll Galcanezumab angewendet werden. Es sollte jetzt nicht der Eindruck entstehen: gleich nach zweien.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend dazu Herr Professor Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich halte die Population für repräsentativ, und zwar auch deshalb, weil in die Studie Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen mehr als zwei Substanzklassen nicht einnehmen konnten oder abbrechen mussten, eingeschlossen waren. Bei dem Ausschlusskriterium geht es ausschließlich um die Wirksamkeit. Wir wissen, dass bei der Migränepopulation innerhalb des ersten Jahres, innerhalb des ersten halben Jahres 50 Prozent der Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Von daher covert die Studie auch diese Population, und aus dem gesagten Grund halte ich sie auch für repräsentativ.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Teupen dran.

Frau Teupen: Wir haben doch noch eine Frage zu Lebensqualitätsdaten, abseits der Responseschwellen, um die es gerade vorher ging. Da kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass die Konfidenzintervalle des Hedges‘ g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegen, also für diese Kategorie kein Zusatznutzen ausgesprochen

werden kann. Wie erklären Sie es sich bei diesen doch deutlichen Effekten in der Morbidität – bis zu 50 Prozent Reduktion der Migränetage pro Monat –, dass der Effekt doch nicht so stark ist? Sie hatten das vorhin so betont. Wie erklären Sie sich das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Nicolay.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Hier muss man differenzieren, weil sich die Analysen zur Lebensqualität, die wir eingereicht haben, auf die Responsekriterien beziehen, also auf die MIDs, während die Analysen, die das IQWiG durchgeführt hat, sich ja auf kontinuierliche Daten bezogen. Da können schon verschiedene Ergebnisse im Sinne der Breite des Konfidenzintervalls herauskommen. Bei unseren Analysen haben die Ergebnisse gezeigt, dass es einen signifikanten Vorteil gibt, wenn man sich die Responseschwellen anguckt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend dazu Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ich glaube, das erklärt sich daraus, dass Patienten, die im Schnitt mit 14, 15 Attacken im Monat gestartet sind, selbst dann, wenn sie die Hälfte ihrer Attacken loswerden, immer noch schlecht dran sind. Man kann das ganz gut an dem PGI-S und PGI-I ablesen. Das sind sehr einfache Fragen, ein einzelnes Item pro Fragebogen, „Geht es Ihnen besser als vorher?“ bei dem I, Improvement, und „Wie geht es Ihnen insgesamt?“ bei dem S, Severity. Da kommt heraus: Die Leute nehmen durchaus wahr, dass es ihnen besser geht und sie weniger Migränetage haben, aber am Ende sagen sie in dem Severity-Index: „Es geht mir immer noch schlecht, weil ich natürlich halt noch mit meinen sechs, sieben Migränetagen im Monat dasitze. Das mag zwar die Hälfte weniger sein gegenüber vorher, aber das beeinträchtigt mich immer noch schwer.“ – Das ist auch der Grund, warum wir von der AkdÄ keinen erheblichen Zusatznutzen sehen, weil er so definiert ist, dass man über lange Zeiträume frei von schwerwiegenden Symptomen sein soll, und das ist nicht gezeigt worden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Rasch direkt dazu? – Okay.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich nehme noch einmal Bezug auf die Frage von Frau Teupen. Das ist ein sehr wichtiger Punkt, den wir in unseren Stellungnahmen auch in der Vergangenheit zuletzt immer wieder adressiert haben. Das IQWiG geht in den letzten Nutzenbewertungen sehr vorsichtig, sehr konservativ mit Responderanalysen um und greift dann eben auf die alternative Methodik mit dem Hedges' g zurück. Das Problem ist nur – ich glaube, das ist dem Gremium auch gut bekannt –, dass diese Methodik sehr, sehr konservativ ist. Das IQWiG arbeitet in diesem Fall mit einer sogenannten Hypothesenverschiebung. Das heißt, das gesamte Konfidenzintervall muss dann oberhalb der Schwelle von 0,2 liegen. Das ist in sehr, sehr wenigen Nutzenbewertungen bislang gezeigt worden, und dazu bedarf es wirklich enorm großer Effekte.

Das ist einfach auch die Erklärung: Wenn man diese Methodik anwendet, darf man sich nicht wundern, dass auch sonst beispielsweise statistisch signifikante Effekte nach dieser Methodik eben nicht mehr diese klinische Relevanz zeigen. Aber das ist insofern für uns vom vfa wenig verwunderlich; das ist einfach die Konsequenz dieser sehr konservativen Methodik, die man anwendet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Krämer nochmals ergänzend dazu.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Zu der Thematik der Verbesserung der Lebensqualität will ich Folgendes sagen: Wir müssen sehen, dass diese Patienten über zwanzig Jahre lang ihre Migräneerkrankung haben, dass die Patienten in den beiden „episodischen" Studien im Mittel monatlich neun Tage Migräne haben – es konnten ja bis zu 14 Tage sein –, dass die Patienten in der „chronischen" Studie 19 bis 20 Tage Migräne plus noch andere Kopfschmerzen haben, sodass man die Zeiträume der Studien sehen muss. Ich halte es für sehr beachtlich, dass in so gut wie allen Lebensqualitätskriterien in den Domänen die Patienten signifikante Verbesserungen für sich angegeben haben.

Dazu möchte ich auch noch die Thematik der Abbruchraten erwähnen, die es bei den im Moment existierenden medikamentösen Therapien gibt. Wir sehen in unseren Studien sehr geringe Abbruchraten und schließen daraus, dass es die Hoffnung gibt, dass die Patienten dann auch bei einer etwas längeren Behandlung noch mehr an Lebensqualität, an Tagen ohne Migräne und auch ohne andere Kopfschmerzen sowie an Tagen ohne Akutmedikation dazugewinnen können, was ja für die Entwicklung der zusätzlichen Kopfschmerzen ganz wichtig ist.

Wenn ich darf, würde ich gerne noch ein Wort zu den Vortherapien sagen. In unseren Studien waren mehr Vortherapien erlaubt, als nach der deutschen Zulassung sozusagen möglich ist, und es waren auch in Deutschland zugelassene Medikamente für die Studie als Kriterium erlaubt, dass die Patienten mitmachen konnten. Das heißt, wir haben auch Patienten, die vier und fünf Vortherapien wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben, in unserer Population eingeschlossen; es endet nicht bei den zwei oder drei Vortherapien. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Direkt dazu Frau Biester vom IQWiG.

Frau Biester: Ich möchte das Argument von Herrn Rasch ungern so im Raum stehen lassen und mich auch auf eine Sache beziehen, die Sie, Frau Nicolay, gerade noch gesagt hatten. Zu postulieren, es sei einfach nur die andere Methodik und sie sei zu konservativ, ist meines Erachtens zu kurz gegriffen, weil immer noch unbeantwortet im Raum steht, warum diese fragwürdigen Schwellenwerte genommen wurden. Das heißt, statistisch signifikante Ergebnisse, basierend auf diesen Schwellenwerten, könnten halt auch einfach das Problem sein. Ebenfalls ist noch offen, warum Sie nur für die eine Domäne und nicht für die anderen Domänen in der Studie Schwellenwerte entwickelt haben. Deswegen möchte ich das so nicht stehen lassen.

Ich will auch zu den Vortherapien noch etwas sagen. Herr Gaul, Sie sagten vorhin, dass zwei bis drei Vortherapien durchaus auch möglich seien, und dann werde es immer weniger. Aber das Problem ist doch, dass in der Studie gerade Patienten mit größer gleich drei Vortherapien ausgeschlossen wurden; sie sind gar nicht eingeschlossen. Es kann ja auch sein, dass das in der Praxis so ist. Nur ist die Frage für die Studie immer noch offen, ob diejenigen Patienten in der Studie sind, die tatsächlich von mehr als zwei Vortherapien nicht profitierten. Das haben Sie weder im Dossier noch in den Stellungnahmen quantifiziert oder irgendwie dokumentiert. Das heißt, für die Studie weiß man es einfach nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer als Replik.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Wir hatten Patienten mit bis zu fünf Vortherapien in den Studien, Vortherapien, die wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen wurden. Natürlich hatten wir darin auch Patienten, die Vortherapien wegen mangelnder Verträglichkeit abgebrochen hatten, sodass die Patienten mehr als zwei bis drei Therapien hatten. Die Ausschlusskriterien für die Wirksamkeit bei Vortherapien waren nach der Silberstein-Leitlinie definiert. In der Silberstein-Leitlinie fehlt zum Beispiel Flunarizin. Deswegen konnten Patienten mit einer Flunarizin-Vortherapie an der Studie teilnehmen, auch wenn sie diese Vortherapie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten. Die mangelnde Wirksamkeit bei mehr als drei Vortherapien war ja ein Ausschlusskriterium bei unserer Studie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich würde jetzt in der Reihenfolge weitergehen: Frau Müller, Frau Robert, Frau Bickel. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zu zwei Themenkomplexen noch Fragen. Das Erste wäre aber eine ganz kurze Nachfrage. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Patienten, die wegen mangelnder Wirksamkeit von Flunarizin abgebrochen hatten – nicht wegen Nebenwirkungen; das hatte die AkdÄ eben thematisiert –, in der Studie eingeschlossen waren? Das heißt, von den Basistherapien, wie ich es einmal nenne – Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitryptilin, vier Wirkstoffgruppen –, waren zwei sozusagen die Grenze, die Sie hatten, während potenziell – wir wissen ja jetzt nicht, wie viele da drin sind – eine mehr in der Praxis möglich gewesen wäre und nicht zwei mehr. Kann man das so sagen? –Das war also nur eine Rückfrage, weil mich das interessiert, und dann kommt die Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Frau Nicolay, bitte.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Ich möchte das noch einmal präzisieren. In den Gesamtstudien basierten die Einschlusskriterien auf der Wirksamkeit: Man hat ein Medikament genommen und musste es absetzen, weil es nicht mehr gewirkt hat. Wie meine Kollegin schon gesagt hat, schloss dies einige Medikamente nicht ein. In der Patientenpopulation, die wir eingereicht haben, ging es um ein Abbrechen der Einnahme der Medikamente wegen mangelnder Wirksamkeit, Nichtverträglichkeit oder Kontraindikation. Das heißt, es waren viel mehr Möglichkeiten, die wir abfragen konnten, und in unserer Population, die wir eingereicht haben, waren nicht nur zwei, sondern drei bis fünf Vortherapien möglich.

Frau Dr. Müller: Das hatte ich verstanden, Abbruch wegen Nebenwirkungen. Das hat ja auch die AkdÄ bereits thematisiert. Nun gibt es ja auch die andere Gruppe derer, die sicherlich auch bedürftig sind und die wegen Nebenwirkungen viele Therapien nicht vertragen. Aber es gibt eben auch diese Gruppe, die Sie selber genannt haben, die aufgrund der Tatsache, dass sie auf vorhergehende Therapien schlecht ansprechen, die es eben in der Realität auch gibt, dann sozusagen viele Vortherapien hatten. Sie haben in Ihren einleitenden Worten darauf hingewiesen, dass Sie diese ausgeschlossen hätten, weil Sie vermutet oder befürchtet hätten, dass gerade diese Patienten auch auf einen Antikörper schlecht ansprechen, Sie aber nachher in der Studie gesehen hätten: Nein, das ist nicht so, die Zahl der Vortherapien macht nichts aus. – Nun hatten Sie ja diese stark vortherapierten Patienten nicht in der Studie. Wie kommen Sie zu der Aussage, das hätte man gezeigt? Ja, es ist klar, es gibt eine Effektmodifikation durch die Anzahl der Vortherapien. Aber gerade

diese spezielle Population war ja, wenn ich das richtig verstehe, nicht in der Studie drin, weil Sie Angst hatten, dass der Benefit dann vielleicht nicht groß genug ist; denn dass sie bedürftig sind, ist ja keine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu Frau Professor Kretschmer und vielleicht Frau Krämer noch anschließend.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, wir gucken uns hier ein bisschen rätselnd an und versuchen ein bisschen auseinander zu pusseln, wie die richtige Antwort darauf ist. Wir haben zum einen Einschlusskriterien und zum anderen Ausschlusskriterien. Wir haben Patienten, wir haben Wirkstoffgruppen. Nehmen wir die vier, die Sie auch erwähnt haben, weil die anderen wegen der Off-Label-Liste plus eingeschränkter Zulassung nur eingeschränkt einsetzbar waren, sodass alle diese Medikamente von den Patienten eingenommen werden durften, weil sie den Patienten, die im europäischen Setting bzw. im deutschen Setting waren, zur Verfügung standen und dementsprechend auch angewendet wurden. Nun haben einige Patienten sie nicht vertragen, brauchten also etwas anderes, und es gab Patienten, die unter den Therapien keine erfolgreichen Ergebnisse erreicht haben. Danach waren sie – ich gucke noch einmal nach links – in der Studie möglich, und die Patienten haben das alles auch erhalten, bevor sie auf Galcanezumab randomisiert werden konnten, entweder auf Best Supportive Care waren oder eben auf Galcanezumab gesetzt wurden, sodass die Studie durchaus dem entspricht, was wir im Beratungsgespräch als Rahmenbedingung bekommen haben, und dementsprechend auch dem entspricht, wozu die Fachgesellschaften gerade bestätigt haben, dass es der Versorgungskontext ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer ergänzend. – Lassen Sie sie eben noch ergänzen, Frau Müller.

(Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Rückfrage!)

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ich muss, glaube ich, rückfragen. Ich verstehe gerade nicht, wo Sie jetzt für den klinischen Aspekt Schwierigkeiten sehen. Seien Sie bitte so nett, noch einmal zu erläutern, wo Ihr Problem ist.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, ich sage es noch einmal ganz kurz.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ja, danke.

Frau Dr. Müller: Okay, ja. – Sie haben am Anfang, als Sie gefragt wurden, warum Sie diese Drei-Vortherapien-Grenze eingeführt haben, dargelegt, dies sei wegen Unwirksamkeit geschehen, dass Sie das also gemacht hätten, weil Sie davon ausgegangen seien, dass stark vortherapierte Patienten, die das auch eine ausreichend lange Zeit erhalten und nicht wegen Nebenwirkungen früh abgebrochen haben, weniger profitieren; das sei bekannt. – Ja? Das haben Sie als Grund genannt, als Sie gefragt wurden, warum Sie diese Obergrenze mit den Vortherapien eingeführt haben.

Dann haben Sie erläutert: Ja, es habe sich aber in der Studie gezeigt, dass das nicht der Fall wäre, und haben das damit begründet, dass sozusagen die Zahl der Vortherapien für das Ansprechen nicht oder nur insofern relevant war, als dass Vortherapierte eher noch besser angesprochen haben. Nun ist meine Frage: Diese Patienten, die Sie am Anfang

ausgeschlossen haben, weil Sie befürchteten, dass die Wirksamkeit geringer sein könnte, haben Sie nicht in der Studie gehabt. Das heißt, Sie können ja jetzt keine Aussage dazu machen, ob sie möglicherweise besser oder schlechter angesprochen hätten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu Frau Krämer.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ausgeschlossen waren die Prophylaktika nach der Silberstein-Leitlinie.

(Frau Dr. Müller: Das habe ich verstanden, ja!)

Darin ist zum Beispiel Flunarizin nicht enthalten. Das heißt, wenn jemand Flunarizin als Vorbehandlung hatte, dann konnte diese Person in der Studie mitmachen. Das heißt, diese Person hatte schon eine vierte Vorbehandlung gehabt. Aus diesem Grund hatten wir eben die Möglichkeit, Patienten mit bis zu fünf Vortherapien einzuschließen, weil sie bei der Studie mitmachen konnten, obwohl sie eine Prophylaxe hatten, falls diese aber nicht in der speziellen Leitlinie gelistet war. Ich denke, das ist genau die Dissonanz, die Sie empfinden, wenn man das Ausschlusskriterium der drei Vortherapien sieht, wobei wir dann aber sagen können: Wir haben trotzdem Patienten, die mehr Prophylaxen genommen haben.

(Frau Dr. Müller: Wir lassen das jetzt einmal so stehen!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Gaul.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Ich hätte das mit dem Flunarizin auch noch einmal erläutert, habe aber noch einen weiteren Punkt. Wenn man sich Daten anschaut, warum Patienten eine Migräneprophy-laxe beenden, dann ist es so, wie Herr Professor Reuter schon erläutert hat, dass ungefähr die Hälfte abbricht. Wenn man sich die Gründe des Abbruchs anguckt – das ist eine Arbeit von Hepp, 2011, glaube ich –, so teilt es sich ungefähr 50 zu 50 auf, fehlende Wirksamkeit oder Abbruch wegen Nebenwirkungen. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Vortherapien darin enthalten sind, die wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurden, liegt ungefähr bei 50 Prozent, wenn diese Studiendaten das abbilden. Die Frage, ob es das explizit für diese klinischen Studien als Auswertung gibt, kann ich nicht beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend Frau Dr. Gendolla.

Frau Dr. Gendolla (DGS): Frau Müller, noch einmal auf Ihre Frage hin, wenn ich sie in die Klinik zurücknehme: Wer geht in eine klinische Studie mit einer Substanz, die vorher noch niemand bekommen hat? Das sind ja eher schwer betroffene Patienten. Also glaube ich aus dem klinischen Bauchgefühl, so muss man einmal sagen, dass wir in der Lilly-Population durchaus diejenige Population sehen, die sich eben mit nichts anderem mehr zu helfen wissen, als in diese Studie zu gehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Robert jetzt.

Frau Robert: Ich würde gerne wieder auf die nicht-medikamentösen Methoden zurückkommen. Herr Gaul hatte vorhin ausgeführt, warum Chiropraktik und die TENS an dieser Stelle nicht relevant sind. Allerdings werden in der Leitlinie auch durchaus andere

Methoden empfohlen, und zwar Akupunktur und Psychotherapie. Die Frage ist: Warum haben Sie das an dieser Stelle aktiv ausgeschlossen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Röhrig, bitte.

Frau Dr. Röhrig (Lilly): Nicht medikamentöse Therapien hat der G-BA ja selber als zVT ausgeschlossen. Er sieht also nicht-medikamentöse Therapien nicht als Teil der zVT. Nichtsdestotrotz haben wir den Patienten natürlich auch erlaubt, nicht-medikamentöse Therapien wie Lebensumstellung, Ausdauersport usw. weiterzumachen. Das heißt, sie konnten diese Therapien selbstverständlich weiterführen. Die einzigen Therapien, die ausgeschlossen wurden – ich glaube, das haben unsere Experten auch schon beantwortet oder können da vielleicht noch etwas hinzufügen –, sind gar nicht zugelassen und auch von der Evidenz her nicht so klar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist das beantwortet? – Okay. – Dann kommen Frau Bickel, Herr Rodewig und Frau Grell an die Reihe.

Frau Bickel: Ich habe ebenfalls eine Frage an die Kliniker. Es geht um die Relevanz bzw. die Frage der Relevanzschwelle bei der Reduktion der Migränetage. Ausgewertet hatte das IQWiG die 50-Prozent-Reduktion; darüber hinaus gab es eben auch 75 Prozent und 100 Prozent. Vielleicht könnten Sie noch etwas zu diesen weiteren Schwellen sagen, die das IQWiG nicht herangezogen hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Reuter und dann Herr Dr. Gaul.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Die 50-Prozent-Responderrate ist einfach die bisher aus den Leitlinien gesetzte, und zwar deshalb, weil wir, wie ich ja auch geschrieben habe, keine Medikamente kannten, die über 75 Prozent Reduktion an Kopfschmerztagen, an Migränetagen herbeiführten. So etwas hat keines unserer bisherigen Prophylaktika bewirkt, oder wenn, war es mal ein Zufallsbefund. Für die Klasse der monoklonalen Antikörper kam in Phase-II-Studien durch, dass eine ganze Reihe dieser Präparate tatsächlich auf Monatscheiben hin oder über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten auch diese 75-Prozent-Raten bis 100-Prozent-Raten erfüllen. Von daher ist es ein für uns komplett neues Konzept. Zudem darf man nicht vergessen: Studienergebnisse sind immer gemittelt von Non-Respondern und Respondern. Wenn wir jetzt auf die Responder schauen, so gibt es da eine ganze Reihe von Patienten, die diese extrem guten Resultate erzielen. Als Arzt halte ich es für extrem relevant zu wissen, wie viel Prozent der Patienten mit einem Präparat 75 Prozent besser werden, ebenso als Patient, weil ich natürlich eher ein solches Präparat als ein Amitryptilin oder einen Betablocker nehmen würde, die diese Quoten wahrscheinlich nicht haben. Aus klinischer Sicht ist dies also sehr relevant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Gaul, bitte.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Wir von der DMKG haben auch zu einem weiteren Punkt Stellung genommen, der nicht berücksichtigt wurde, nämlich dem Aspekt der Tage mit Akutmedikation. Sie halten wir auch für relevant, zum einen – das hatte Frau Professor Kretschmer erläutert – wegen des Risikos des Medikamentenübergebrauchs; zum anderen

zeigt der Rückgang des Verbrauchs an Akutmedikation aber auch einen Rückgang der Tage mit schweren Kopfschmerzen an.

Das kennen wir aus anderen Betrachtungen, zum Beispiel beim Botulinumtoxin, wobei wir auch mit den Patienten in den Kalender gucken und es einem manchmal numerisch nicht so ins Auge springt, jedoch der Patient sagt, es gehe ihm aber viel besser. Das Auffällige ist dann, dass er deutlich weniger Akutmedikation braucht. Das ist ein zusätzlicher Indikator dafür, dass die Migräne leichter oder kürzer geworden ist, und das muss sich nicht ausschließlich in den Migränetagen niederschlagen. Insofern hatten wir in unserer Stellungnahme auch dafür plädiert, dass man die Tage mit Akutmedikation berücksichtigt, weil das ein ganz relevanter Endpunkt ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Rodewyk.

Herr Rodewyk: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und eine Frage an die Experten. Wie viele in der REGAIN-Studie hatten Botox bekommen? Das wäre für mich noch einmal ganz wichtig.

Folgende Frage geht an die Experten: Jetzt haben wir zwei Medikamente, wir haben Erenumab und Galcanezumab. Könnten Sie einen Patienten heraussuchen, hinsichtlich dessen Sie sagen, der eine bekommt das eine, der andere das andere Medikament? Haben Sie schon Daten, ob ein Switch sinnvoll sein könnte? Es gibt ja auch Non-Responder. Hat es Zweck, bei einem Non-Responder zu wechseln? Gibt es dazu schon irgendwelche Überlegungen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Gendolla, Sie hatten spontan auf den Knopf gedrückt.

Frau Dr. Gendolla (DGS): Aber ich dachte, ich überlasse dem Unternehmen die Erstantwort.

(Frau Prof. Dr. Kretschmer [Lilly]: Wir suchen noch, alles gut!)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Gendolla (DGS): Das würden wir natürlich gerne wissen. Wenn wir wüssten, wer worauf anspricht; wäre das die Schlüsselfrage, um ein wirklich erfolgreicher Arzt zu sein und das Leben von Patienten echt zu verbessern.

Generell ist es so: Klar, wir stellen die ersten Patienten schon um, die den ersten Antikörper hatten, nicht wirklich 50 Prozent respondiert haben und nach einer Auswaschphase jetzt aber auf die neuen Antikörper richtig gut ansprechen. Um das Argument der Industrie noch einmal etwas zu unterstützen, erinnere ich an die Situation, als die ersten Diskussionen aufkamen, wir nehmen jetzt nur Patienten, wo es erstattet wird, die wirklich schwer betroffen sind. Schwer betroffen ist für mich ja nicht nur jemand, der Nicht-Ansprechen auf viele Vortherapien hat. Schwer betroffen ist jemand, der sein Leben nicht mehr im Griff hat, und das sind Leute, die von diesen neuen Antikörpern wirklich extrem profitieren. Um das, was im Anfangsstatement gesagt wurde, noch einmal zu unterstreichen: Es sind die Leute, bei denen man selber als Arzt das Gefühl hatte, da hilft ohnehin nichts, die jetzt wirklich extrem gut darauf ansprechen. Selbstverständlich würden wir uns Head-to-Head-Studien wünschen,

um zu gucken, welcher Patient worauf anspricht. Herr Reuter ist meines Erachtens der Experte dafür und hat in alle Daten geguckt, ob es Prädiktoren gibt, wer worauf anspricht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ergänzt dazu noch einmal Herr Professor Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Ich kann zu den Prädiktoren etwas sagen. Egal, welche Analysen hinsichtlich Depression und Krankheitsschwere man betrachtet, gibt es bisher keine Prädiktoren, die voraussagen, ob jemand auf einen Rezeptor-Antikörper oder auf einen Liganden-Antikörper besser anspricht. Das, was Frau Gendolla sagt, sehen wir klinisch ebenfalls, dass Patienten auf das eine nicht ansprechen – das ist ja nur eine sehr geringe Zahl – und dann auf das andere ansprechen und auch umgekehrt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rodewyk hat aber auch den pU angesprochen. Darf ich fragen, wer seitens des pU die Frage von Herrn Rodewyk beantwortet?

(Frau Prof. Dr. Kretschmer [Lilly]: Ja, ja!)

– Frau Professor Kretschmer, ja, ich habe gesehen, Sie sind hier schwer am Blättern gewesen. Deshalb war es ja gut, dass die anderen erst geantwortet haben.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir suchen Daten, ja. – Die direkte Zahl können wir Ihnen nicht nennen. Ich sehe aber hier und bekomme es von beiden Seiten bestätigt: Es sind Patienten eingeschlossen worden, die Botox erhalten haben. In allen drei Studien steht Botox erwähnt.

(Herr Dr. Rodewyk: Wie hoch ist der Anteil ungefähr? Waren es 10 Prozent, 30 Prozent, 50 Prozent?)

– Wahrscheinlich so, wie es auch in der Realität ist, würde ich vermuten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer dazu.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ich habe es jetzt nur in Bezug auf diejenigen dabei, die diverse Vortherapien hatten. Da waren es in diesen Gruppen ab drei vorherigen Therapieversagen zwischen 6 und 8 Prozent, und dieser Anteil nimmt mit der Zahl der Vortherapien zu. Wenn es mehr Vortherapien waren, kommt irgendwann Botox dazu. Das beantwortet jetzt nicht Ihre Frage konkret; aber sie werden auch alle chronisch gewesen sein. Aber ich habe es jetzt nicht differenziert dabei.

Darf ich noch ein Wort zu den Prädiktoren sagen? Wir haben in unserer Gesamtstudienpopulation, also nicht der Teilpopulation C, versucht, Prädiktoren zu finden: mit Anzahl der Vortherapien, mit Anzahl der Tage, mit Art der Akutmedikation. Wir haben alles, was uns so eingefallen ist, als Prädiktor zu identifizieren versucht, weil das ja für alle Beteiligten sehr wichtig wäre. Die Wirkung war immer in etwa vergleichbar, sodass wir da leider im Moment keine Hinweise finden. Das wird sich dann in der Klinik zeigen, denke ich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Als AkdÄ hatten Sie ja auch darauf hingewiesen, dass sich die Patientencharakteristika der Patienten mit chronischer Migräne, wie sie in der REGAIN enthalten sind, doch sehr von denjenigen mit episodischer Migräne unterscheiden. Das ist

bei den Migränetagen ja fast eine Verdopplung. Welchen Stellenwert haben denn bei der chronischen Migräne die Nicht-Migränekopfschmerzen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Tatsächlich haben Patienten mit chronischer Migräne häufig begleitend einen nicht-migränösen Kopfschmerzanteil.

Frau Dr. Grell: Oder andersherum gefragt: Ist bei chronischer Migräne der Ausschluss von Kopfschmerzen, die nicht Migräne sind, eigentlich klinisch gerechtfertigt, oder müsste man bei der chronischen Migräne eigentlich beide Kopfschmerzformen bedenken und auswerten?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Schon die Definition der chronischen Migräne schließt ein, dass ein Teil der Kopfschmerztage nicht-migränös sein darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt Herr Dr. Gaul dazu.

Herr PD Dr. Gaul (DMKG): Nein, die Definition schließt ein, dass mindestens acht Tage Migräne-charakteristika haben dürfen; zu den anderen Tagen wird nichts gesagt. Sie können auch 25 Migränetage haben. Ich persönlich halte die Unterscheidung klinisch für arbiträr. Wenn man den Patienten fragt: „Wie ist es, wenn Sie Sport machen?“, dann sagt er: Ja, dann pulsiert es und wird es eine Migräne. – Das ist die kleine Migräne.

Ich mache die klinische Unterscheidung überhaupt nicht mehr; ich zähle einfach Kopfschmerztage. Das wird in der Klassifikation und in der Definition im Moment anders gehandhabt. Es gibt aber durchaus ernstzunehmende wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ebenfalls der Meinung sind, dass das keinen Sinn macht. Im klinischen Alltag, wenn man den Patienten wirklich detailliert fragt, bekommt man für viele Tage diese Differenzierung nicht hin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend dazu Frau Dr. Gendolla.

Frau Dr. Gendolla (DGS): Klinisch ist es für Patienten auch immer schwierig zu sagen, ob es ein Spannungskopfschmerz oder eine Migräne ist, weil der Schmerz oft occipital beginnt, sich im weiteren Verlauf nach vorne zieht und Patienten dann immer sagen: Ich bin hier so angespannt. – Das liegt aber an den Fasern des Trigeminus, die noch auf die HWS projizieren. Meines Erachtens ist das klinisch beste Kriterium immer, nach Folgendem zu fragen: Können Sie das tun, was Sie möchten, wenn Sie Kopfschmerzen haben? Menschen mit Migräne können das nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Krämer hatte sich dazu noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Ich wollte dazu nur erwähnen, dass auch der Medikamentenübergebrauchskopfschmerz kein Ausschlusskriterium war, sondern Patienten in der REGAIN-Studie mit Übergebrauchskopfschmerz eingeschlossen werden durften.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu ergänzend noch einmal Herr Professor Reuter.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): In der Studie waren ja auch Patienten mit zusätzlichen Kopfschmerzen. Die 19 Tage sind ja 19 Migränetage, und darüber hinaus gab es ja, glaube

ich, in der Studie zwei oder drei andere Kopfschmerztage hinzu. Diese Patienten sind also nicht ausgeschlossen worden, sondern sie waren erfasst. Ausgeschlossen waren nur Patienten mit kontinuierlichen Kopfschmerzen.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, Sie verstehen mich, glaube ich, nicht. Es geht um folgende Frage: Der pU hat Kopfschmerztage und Migränetage eingereicht und hat differenziert, also insgesamt die Kopfschmerztage oder auch nur Migränetage. Das IQWiG hat nur Migränetage ausgewertet. Ich habe mich bei der chronischen Migräne gefragt, ob das eigentlich sachgerecht ist, weil es ja zur Definition der chronischen Migräne gehört, dass man auch Kopfschmerzen anderer Genese hat. Wir wissen aus epidemiologischen Daten: Mindestens die Hälfte entsteht durch Medikamentenmissbrauch; es kann alles Mögliche sein.

Ich habe mich aus Gesichtspunkten der Patientenrelevanz schlicht gefragt, und diese Frage wollte ich an Sie weitergeben: Ist es eigentlich sachgerecht, sich bei der chronischen Migräne nur auf die Migräne an Tagen zurückziehen, oder sollte man an und für sich Migränetage und Nicht-Migräne-Tage, also insgesamt Kopfschmerztage, auswerten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Reuter darauf noch einmal.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Aus klinischer Sicht muss man sagen: Für die Patienten am meisten relevant sind die Migränetage. Wie Frau Gendolla sagte, sind das die Tage, an denen die Patienten behindert sind, eingeschränkt sind, anders als mit einem Spannungskopfschmerz. Ich hatte gerade letzte Woche eine Patientin, die mir sagte: „Mit einem Spannungskopfschmerz kann ich joggen gehen, kann ich einkaufen gehen, kann ich alles machen, mit Migränekopfschmerzen nicht." Dies differenziert auch die klinische Relevanz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Robert.

Frau Robert: Ich habe noch eine Frage, die ein bisschen in die gleiche Richtung geht: Inwiefern unterscheiden sich Patienten mit chronischer und episodischer Migräne? Lilly hat für Patienten mit chronischer und mit episodischer Migräne jeweils separate Studien aufgelegt. Vom IQWiG wurden jetzt die Patienten alle zusammen in einer Metaanalyse ausgewertet. Die AkdÄ hat in ihrer Stellungnahme gesagt, das sei kritisch zu betrachten, weil man doch die Patienten unterscheidet, auch aus medizinischer Sicht. Ich würde das ganz gerne nochmals hinsichtlich Schweregrad etc. ausgeführt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Lempert.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Diesen Einwand haben wir gemacht, aber wir erachten ihn nicht als so schwerwiegend, als dass dadurch die Studie weniger valide würde, weil in den Langzeitverläufen der Migräne klar ist, dass die Leute vom einen Lager ins andere wechseln und umgekehrt.

Herr Prof. Dr. Reuter (EHF): Wir haben insbesondere eine kritische Phase der Patienten zwischen 10 und 15 Tagen, 10 und 14. Das ist ein fließendes Übergewicht, innerhalb dessen wir sie nach der Klassifikation in der Regel noch als Episodiker klassifizieren, die Patienten

aber viele Kriterien wie Zunahme der wöchentlichen bzw. der täglichen Medikation, Zunahme der Depression, mehr Angststörungen aufweisen. Das ist eigentlich die „Population at Risk“, wie man so schön sagt. Hier genau ist der gleitende Übergang. Ich teile Herrn Gauls Meinung, dass die bisherige Klassifikation arbiträr ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke. Ich will meine Frage an den pU hinsichtlich der potenziell langfristigen Anwendung des Medikaments in Erinnerung rufen: Sind vergleichende Daten zur Langzeitsicherheit geplant? Hinsichtlich der Patientenpopulation A möchte ich ganz gern vom pU noch einmal wissen, ob auch hier direkt vergleichende Studien bei nicht oder kaum vorbehandelten Patienten geplant sind. – Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich hatte Ihre Frage nicht vergessen, Herr Zahn, ich hatte sie mir nur aufgeschrieben und hätte sie spätestens im Abschlussstatement erwähnt. Aber das können wir auch jetzt sofort machen.

Hinsichtlich eines Head-to-Head-Vergleichs in Teilpopulation A sind wir gerade dabei, das zu überlegen. Das ist in der Planung; wir haben uns aber noch nicht entschieden.

Zu Langzeitdaten: Gerade heute müsste ein Pressetext herausgegangen sein, dass wir neue Daten von einer halbjährigen Studie haben, die in die gleiche Richtung gehen, sowohl bezogen auf Sicherheitsaspekte als auch Wirksamkeitsaspekte. Das ist die CONQUER-Studie; auch da zeigen sich identische Ergebnisse wie in den drei anderen. Eine weitere Studie ist im Aufsetzen begriffen, womit wir eine weitere einjährige Beobachtungszeit haben werden.

Ich habe noch eine wichtige Ergänzung; ich gucke noch einmal Frau Grell an: Wir haben in der REGAIN beides ausgewertet. Wir reduzieren die Migränekopfschmerztage, und wir reduzieren auch die Kopfschmerztage. Für beide Aspekte liegen signifikante Effekte vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Krämer nochmals dazu.

Frau Dr. Krämer (Lilly): Eine kurze Ergänzung zu den Langzeitdaten: Die REGAIN-Studie hat eine offene Verlängerung über neun Monate; da haben wir Zwölf-Monatsdaten. Zudem gibt es eine offene Sicherheitsstudie, bei der wir auch Zwölf-Monatsdaten haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller nochmals.

Frau Dr. Müller: Ich wollte ein Missverständnis klären, was wohl aufgekommen ist, weil Sie, Frau Professor Kretschmer, meinten, Sie wären vom G-BA bezüglich der geplanten Studie so beraten worden, dass sozusagen zwei Vortherapien eine Näherung sind. Sie sind sicherlich nicht über eine Obergrenze der Vortherapien beraten worden. Das sage ich einfach noch einmal als Klarstellung für das Protokoll. – Sie nicken, okay.

Der andere, etwas ähnlich gelagerte Aspekt ist derjenige, den wir am Anfang sehr ausführlich diskutiert haben, die Frage der Lebensqualitätsdaten, wobei Sie ja darauf hinwiesen, die ursprünglich geplanten Responderanalysen wären im Prinzip auch valide gewesen. Sie haben sie trotzdem per Amendment aus dem SAP gestrichen; damit sind die nicht mehr präspezifiziert. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, so haben Sie das damit begründet, dass die FDA nur die eine Domäne und da auch eine andere Validierung sehen

wollte. Das heißt, Sie haben, wenn ich es richtig verstanden habe, obwohl Sie Lebensqualität für sehr relevant halten, was wir hier auch x-mal diskutiert haben, diese Domänen, ohne dass Sie mussten, aus dem SAP herausgestrichen. Oder hat die FDA gesagt, Sie dürfen diese Daten im CSR nicht vorlegen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, das klingt so ein bisschen danach, als hätten wir das halbherzig selber eigenständig nach Gusto gemacht; das ist natürlich bei Weitem nicht das Thema. Ein SAP ist ein SAP, und die Dinge werden solide und ordentlich gemacht. Logischerweise ist es immer eine Diskussion mit den Zulassungsbehörden: Was wird gefordert? Da zuerst mit der FDA diskutiert wurde, bevor dies mit der EMA geschah, sind das Entscheidungen, die passieren. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse in Ordnung, sind die Responderanalysen – ich gucke noch einmal nach rechts und links – sauber gemacht worden. Die Ergebnisse stellen meines Erachtens die Effekte, die wir hier in der Studie gezeigt haben, nicht in Abrede.

Oder zielt Ihre Kommentierung ein bisschen darauf, dass Sie Befürchtungen haben, die Ergebnisse, die wir vorgelegt haben, seien nicht robust genug?

Frau Dr. Müller: Wir haben ein Problem damit, dass es nicht mehr präspezifiziert ist, was daran liegt, dass Sie es aus dem SAP herausgestrichen haben. Soweit ich das jetzt verstanden habe, haben Sie es gestrichen, weil es nicht zwingend von der Zulassungsbehörde gefordert wurde, so wie von uns auch nicht gefordert wurde, zwingend sozusagen mehr als zwei Vortherapien zuzulassen. Insofern: Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Müller: Das ist das, was ich mitgenommen habe. Wenn es nicht stimmt, korrigieren Sie mich noch einmal, weil ich nach wie vor nicht verstanden habe, warum Sie es gestrichen haben, wenn Sie es als valide betrachtet haben und als wichtig betrachten. Dann hätten wir die Probleme jetzt nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Professor Kretschmer noch einmal.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich ergänze hier noch einmal, weil Frau Röhrig mir gerade noch ins Ohr geflüstert hat: Aber die Domäne an sich spricht ja für sich. – Also, die Ergebnisse sind ja da. Die Ergebnisse in der Domäne sind signifikant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Biester noch einmal dazu.

Frau Biester (IQWiG): Sie sagen zwar, die Ergebnisse seien doch da; aber wenn die Schwellenwerte infrage gestellt werden, warum auch immer, bleibt es problematisch; denn Sie lösen ja nicht auf, ob sie infrage zu stellen wären oder nicht. Ganz davon abgesehen, dass sie auch nicht mehr präspezifiziert sind, kann man doch mit diesen Ergebnissen erst einmal nichts machen. Sie tun so, als ob diese Ergebnisse trotzdem richtig sind, und da möchte ich noch einmal klarstellen, dass das nicht unbedingt so ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Antwort Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich schaue rechts und links und gucke in etwas ratlose Gesichter, weil wir uns schwertun, diese Frage zu beantworten: Worüber reden wir hier? Wir sprechen jetzt im Augenblick über die Lebensqualität, das Paket, was mit den Migränekopfschmerzen, was mit den Begleitsymptomen passiert, also mit den ganzen migränespezifischen Ergebnissen. Da brauchen wir hier wohl nicht zu diskutieren: Sie sind robust aus drei Studien. Die Studie, die heute herausgeht, spricht ähnlich. Es ist also durchgängig erheblich belegt, dass das erstens robust ist und dass es zweitens, wie ich von den Klinikern höre, auch relevante Ergebnisse sind: Ein Drittel der Patienten haben migränefreie Monate, zwei Drittel halbieren ihren Kopfschmerz, ihre Migräne grundsätzlich. Ich glaube, darauf können wir einen Deckel machen. Diese Ergebnisse scheinen hier auch nicht in Abrede gestellt zu werden.

Jetzt dreht sich die Diskussion ein bisschen um folgende Frage: Wie ist es mit der Lebensqualität? – Hinsichtlich der Lebensqualität habe ich im Eingangsstatement gesagt: Die Patienten berichten ja selber von sich, sie fühlten sich gesünder. Das ist mal eine grundsätzliche Aussage, die die Patienten tun. Wenn man dann reinguckt, auf welcher Basis sie das tun, sagen sie: Ich kann mich besser konzentrieren, ich kann besser wieder im Beruf tätig werden, ich kann meine Alltagsaktivitäten besser durchführen, und der Umgang mit Freunden und Familie steht mir wieder näher, bei der Arbeit auch. Das heißt also, bei diesen Aspekten, die im Fragebogen abgefragt wurden, zeigen sich signifikante Ergebnisse. – Punkt.

Und jetzt kommt die Diskussion zu MIDs, zu Responderanalysen, und jetzt gehen wir in die Technik der Auswertung hinein. Wenn wir nun unterschiedliche Auswertungen haben – so ist es immer, und SAPs sind präspezifizierte Untersuchungsmethoden –, wird es im Verlauf von Diskussionen mit den Zulassungsbehörden immer Anpassungen geben. Sie werden schön protokolliert, warum man das macht und warum man vielleicht so und so vorgeht. Trotzdem bleibt ja: Die Auswertung an sich kann nicht infrage gestellt werden. Ansonsten hätte uns die FDA bzw. die EMA dies auch nicht als einen Effekt zugestanden, der in der Fachinformation aufgeführt wird. Das heißt, die Fachwelt, die für die Zulassung zuständig ist und mit denen wir sehr intensiv diskutieren, hat das für sich als akzeptables Vorgehen hingestellt. So. – Und da stehe ich jetzt, gucke Frau Biester in die Augen und sehe: Sie sind noch nicht so ganz zufrieden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Biester noch einmal. Wir drehen uns hier nämlich ein bisschen im Kreis.

Frau Biester (IQWiG): Genau. Ich will nur darauf hinweisen, dass Sie meines Erachtens die verschiedenen Themen vermischen. Sie lösen nicht auf, warum die Schwellenwerte aus dem SAP gestrichen wurden, wiederholen sich da, und damit ist es inhaltlich nicht geklärt. Das ist das Problem. Ich beziehe mich nur auf die Lebensqualitätsdaten; der Rest, die von Ihnen angesprochenen Migränetage, wird ja gar nicht infrage gestellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen liegen nicht vor. – Frau Professor Kretschmer, dann würde ich Ihnen nochmals Gelegenheit geben, die nach meiner Wahrnehmung hochinteressante, hochspannende Anhörung aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Danke schön. – Ja, ich habe schon einiges gerade noch einmal gesagt, was ich in der Zusammenfassung äußern wollte. Ich wiederhole mich jetzt nicht.

Die Wirksamkeit von Galcanezumab steht wohl außer Frage. Es ist ein Produkt für Patienten, die eine hohe Krankheitslast haben, die tatsächlich viele Therapieoptionen ausprobiert haben; sie haben wir in unsere Studie eingeschlossen. Bei ihnen konnten wir die hohe Wirksamkeit zeigen, und dies bei einem extrem hohen und günstigen Sicherheitsprofil. Das ist sehr bemerkenswert, wenn man weiß, was ansonsten zur Verfügung steht.

In Bezug auf die Lebensqualität bin ich immer noch der Meinung, dass wir sie sauber und adäquat dargestellt haben. Die erhebliche positive Wahrnehmung, die Patienten selber äußern, wenn sie mit Galcanezumab behandelt werden, ist bei dieser Erkrankung ein ganz wichtiger Aspekt: Sie sind wieder in der Lage, Urlaub mit der Familie zu machen, im Beruf tätig zu werden, und das ist meines Erachtens in der Ausrichtung ein sehr guter Gewinn für die Patienten. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Ich schließe hiermit die Anhörung. Sie können sicher sein, dass diese sehr spannende und interessante Anhörung nun Eingang in das weitere Verfahren hier findet. – Vielen Dank noch einmal für diese Anhörung; ich schließe sie hiermit.

Schluss der Anhörung: 14:05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-299 Galcanezumab

Stand: Januar 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Galcanezumab [Migräneprophylaxe] **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	*nicht angezeigt*
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 07.12.2017): Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation) für Valproinsäure: Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Galcanezumab	Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Prophylaxe der Migräne in erwachsenen Patienten
Metoprolol C07AB02 Beloc-ZOK®	Erwachsene: – Migräneprophylaxe
Propranolol C07AA05 Dociton®	– Migräneprophylaxe
Flunarizin N07CA03 Natil®-N	Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter Migräne mit oder ohne Aura bei Patienten mit häufigen und/oder schweren Migräneanfällen.
Topiramat N03AX11 Topamax®	Topiramat ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.
Clostridium botulinum Toxin Typ A M03AX01 BOTOX®	Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Amitryptilin N06AA09 Saroten®	– zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen. Stand: Januar 2018.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-299 (Galcanezumab)

Auftrag von:	Abt. AM
bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	25.01.2018

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche: 2

Indikation: 2

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 4

Cochrane Reviews 6

Systematische Reviews 14

Leitlinien 34

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 42

Cochrane Library 42

Literatur 43

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Migräneprophylaxe* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.01.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 676 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Prophylaxe der Migräne in erwachsenen Patienten.

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA-Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

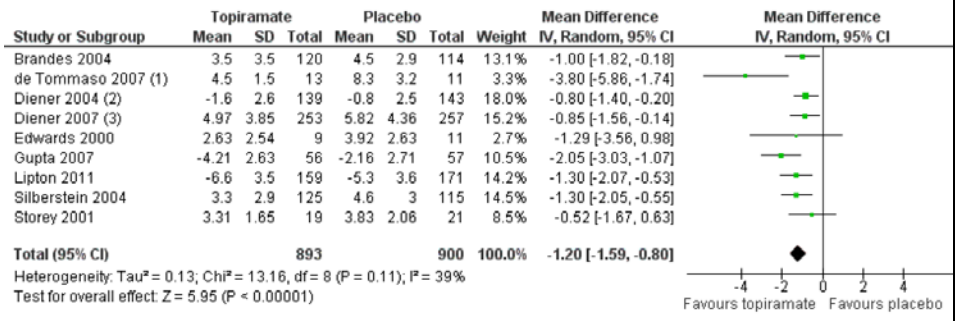
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [3]. Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 16. September 2010 **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [1].** Siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Teil A Ziffer V;, Valporinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter; letzte Änderung in Kraft getreten am: 07.12.2017	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [1]. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. September 2010 die Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 11. November 2010 (BAnz. S. 4 003), beschlossen: I. Die Anlage VI wird im Teil A wie folgt ergänzt: „V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter 1. Hinweise zur Anwendung von Valproinsäure gemäß § 30 Abs. 2 AM-RL a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen. b) Behandlungsziel: Klinisch relevante Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken (≥ 50%) c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen: Metoprololtartrat (Ph.Eur.), Propanololhydrochlorid, Flunarizin, Topiramat, Dihydroergotamin(mesilat) d) Spezielle Patientengruppe: Erwachsene mit Migräne, mit oder ohne Aura, 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. e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten: Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation. - Schwangere Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [2]. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer V. Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter	Beschluss vom 27.11.2015 I. Ziffer V. des Teil A der Anlage VI wird wie folgt geändert: 1. Der Nummer 1 Buchstabe a) „Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label- Indikation):“ wird der Satz „Weiterhin liegen keine Hinweise für die Wirksamkeit von Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen vor (siehe auch Anlage VI Teil B Nr. VII).“ angefügt. 2. Nummer 1 Buchstabe d) „Spezielle Patientengruppe:“ wird wie folgt geändert: a) Dem Wortlaut werden folgende Sätze vorangestellt: „Vor Beginn einer Therapie mit Valproinsäure muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Da Valproinsäure eine erhebliche teratogene Wirkung und ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen sowie autistischen Störungen bei Einnahme während einer Schwangerschaft hat, muss darüber umfassend aufgeklärt und die Aufklärung dokumentiert werden.“ b) Nach dem Wort „Missbildungen“ werden die Angaben “, Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen“ eingefügt. c) Nach dem Satz endend auf die Wörter „eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich ist.“ wird der Satz „Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert.“ eingefügt. 3. Nummer 1 Buchstabe e) „Patienten, die nicht behandelt werden sollten:“ wird wie folgt gefasst: „- Gegenanzeigen entsprechen denen der Fachinformation. - Schwangere und stillende Frauen sind in jedem Fall von der Behandlung auszunehmen. - Frauen im gebärfähigen Alter, wenn keine effektive Methode der Kontrazeption vorgenommen wird. - Patienten mit episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder medikamenten-induzierten Kopfschmerzen.“

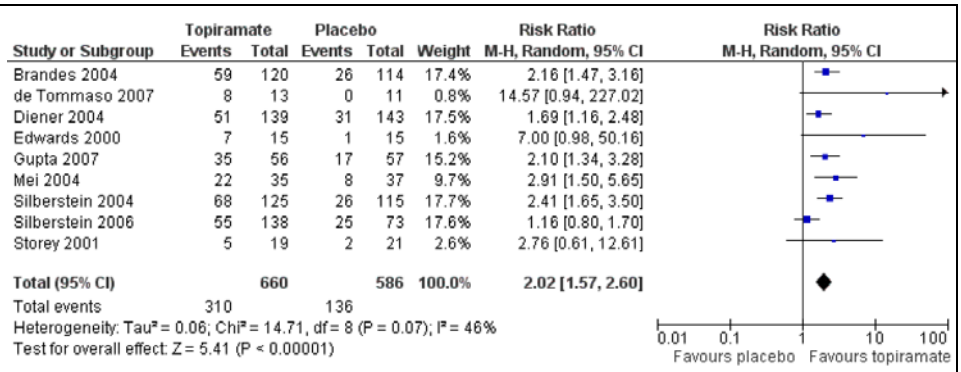
Cochrane Reviews

<table>
<tr><td rowspan="3">Linde M et al., 2013 [6].

Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults.</td><td>1. Fragestellung
To describe and assess the evidence from controlled trials on the efficacy and tolerability of topiramate for preventing migraine attacks in adult patients with episodic migraine.</td></tr>
<tr><td>2. Methodik

Population: Erwachsene Patienten mit episodischer Migräne. Patienten mit chronischer Migräne ausgeschlossen
Intervention: Topiramat Monotherapie, Dosis zwischen 50-200mg
Komparator: Placebo, keine Intervention, andere aktive pharmakologische Intervention, nicht pharmakologische Intervention, Dosisvergleich
Endpunkte: Kopfschmerzhäufigkeit, Ansprechen (definiert als ≥50% Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit), QoL, UE
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Suche in Cochrane Datenbank, Medline, Embase bis Januar 2013
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17
Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</td></tr>
<tr><td>3. Ergebnisdarstellung
9 RCTs mit hohem Risk of Bias
Topiramat vs. Placebo
Kopfschmerzhäufigkeit (9 Studien, 1737 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat vs. Placebo (mean difference (MD) -1.20; 95% confidence interval (CI) -1.59 to -0.80; I²=39%). Statistisch signifikanter Vorteil für alle Dosierungen (50mg-200mg)
 

Ansprechen (definiert als ≥50% Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit (9 Studien, 1190 Patienten): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Topiramat vs. Placebo (OR 3.18; 95% CI 2.10 to 4.82; I²=46%). Statistisch singifkanter Vorteil für alle Dosierungen (50mg-200mg)</td></tr>
</table>



Lebensqualität (2 Studien): Topiramat 50mg (463 Patienten): statistisch signifkanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für Migraine Specific Questionnaire (MSQ) sowie SF-36 körperliche Schmerzen; Topiramat 100mg (474 Patienten): statistisch signifkanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für MSQ; Topiramat 200mg (458 Patienten): statistisch signifkanter Unterschied zugunsten von Topiramat im Vergleich zu Placebo für MSQ und SF-36

Topiramat Dosisvergleich

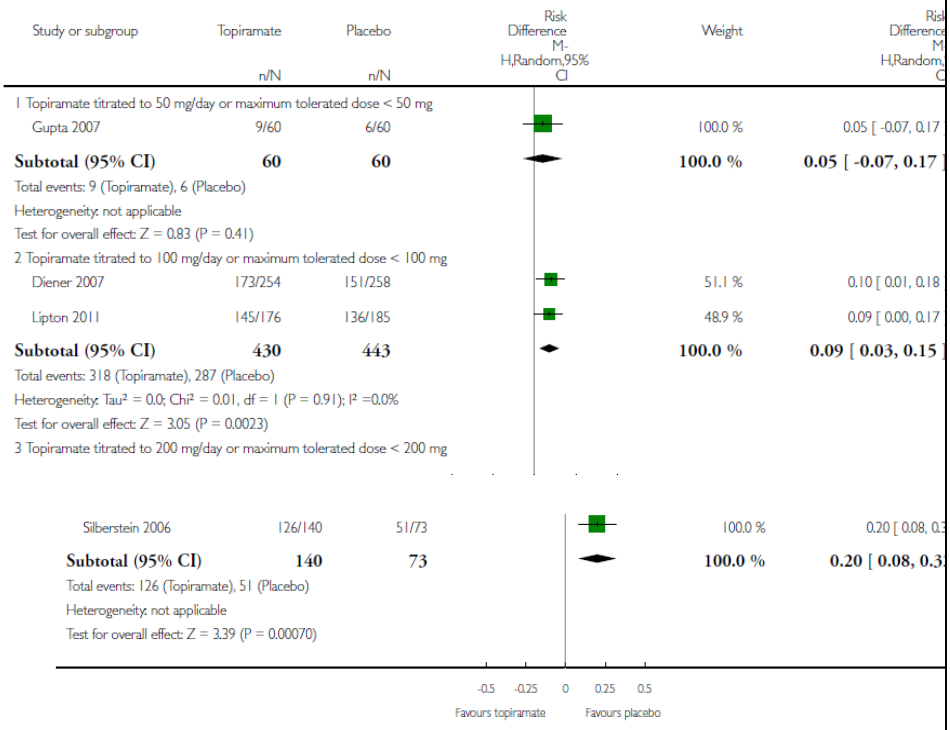
Kopfschmerzhäufigkeit und Ansprechen: statistisch signifkanter Unterschied zugunsten von Topiramat 100mg und 200mg im Vergleich zu 50mg. Kein Unterschied zwischen 100mg und 200mg.

Topiramat vs. aktiven Komparator

Sieben Studien verglichen Topiramat vs. einen aktiven Komparator:

- Amitriptylin (eine Studie, 330 Patienten);
- Flunarizin (eine Studie, 83 Patienten);
- Propranolol (zwei Studien, 342 Patienten);
- Sodium valproate (zwei Studien, 120 Patienten);
- Relaxation (eine Studie, 61 Patienten) (nicht zugelassen)

Kopfschmerzhäufigkeit und Ansprechen: kein statisch signifikanter Unterschied zu Amitriptylin, Flunarizin, Propranolol; Statistisch signifkanter Vorteil von Topiramat vs. Valproinsäure (MD -0.90; 95% CI -1.58 to -0.22; I^2=0%).

	Sicherheit Jedes UE:  Statistisch signifikant häufiger traten in den Topiramat-Armen Geschmacksstörungen, Gewichtsverlust, Gedächtnisstörungen und Fatigue auf.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren It can be concluded from this review that topiramate is of proven efficacy in migraine prevention and is suitable for routine clinical use. It must be stressed, however, that this review does not provide definite evidence for the efficacy of topiramate in the management of other aspects of the condition (eg, prodromal symptoms, aura symptoms). Likewise, the conclusions in this review cannot be extrapolated to chronic migraine, transformed migraine, or chronic daily headache. None of these conditions was considered for this review, as properly validated definitions are as yet lacking. Although adverse events were reported by a large proportion of study participants treated with topiramate, these were usually mild and of a non-serious nature. Thus it can be concluded that topiramate is reasonably well-tolerated.
Linde M et al., 2013 [7]. Valproate (valproic acid or sodium	1. Fragestellung To describe and assess the evidence from controlled trials on the efficacy and tolerability of valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for preventing migraine attacks in adult patients with episodic migraine.

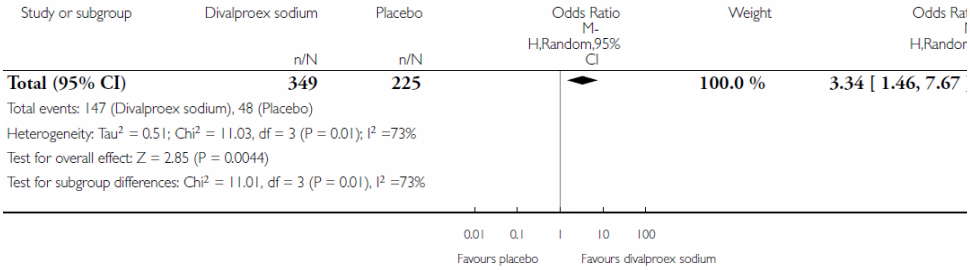
valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults.	2. Methodik **Population:** Study participants were required to be adults (at least 16 years of age) and to meet reasonable criteria designed to distinguish migraine from tension-type headache **Intervention:** Included studies were required to have at least one arm in which valproate (valproic acid or sodium valproate or combination of the two, without concomitant use of other migraine prophylactic treatment) was given regularly **Komparator:** placebo, no intervention, active drug treatment (ie, with proven efficacy, not experimental), the same drug treatment with a clinically relevant different dose, and nonpharmacological therapies with proven efficacy in migraine **Endpunkte:** headache frequency, responders (patients with ≥ 50%reduction in headache frequency), quality of life, and adverse events. **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): 15 January 2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 10 RCTs **Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung Of 60 risk of bias items scored for the 10 studies, the majority of ratings were either 'unclear' (23 (38%)) or 'low' (20 (33%)) (Figure 1; Figure 2); we judged seven studies (Afshari 2012;Hering 1992; Jensen 1994; Kaniecki 1997; Kinze 2001; Klapper 1997; Mitsikostas 1997) as having a 'high' risk of bias for at least one item (Figure 2). One of these studies (Kinze 2001) was judged as having a high risk of bias for all six items assessed. Valproate versus placebo Divalproex sodium: None of the four trials comparing divalproex sodium with placebo (Freitag 2002; Kaniecki 1997; Klapper 1997; Mathew 1995) reported sufficient data for us to calculate mean differences (MDs) for headache frequency, our preferred outcome measure. All four trials did, however, report data on responders. Analysis of these data showed, overall, that active treatment was significantly superior to placebo for this outcome (odds ratio (OR) 3.34; 95% confidence interval (CI) 1.46 to 7.67; 542 patients (one crossover study had 32 patients); Analysis 1.1). In clinical terms, the observed effect suggests that patients are approximately twice as likely to experience a 50% reduction in headache frequency with divalproex sodium as with placebo. Details are as follows: • The proportion of responders with divalproex sodium was 42% (147/349; range: 30% to 66%);

- The proportion of responders with placebo was 21% (48/ 225; range 14% to 24%);
- the risk ratio (RR) for divalproex sodium versus placebo was 2.18 (95% CI 1.28 to 3.72; Analysis 1.2);
- The number needed to treat (NNT) for divalproex sodium versus placebo was 4 (95% CI 2 to 11).

It is notable that the largest of the four studies analysed (Freitag 2002; 234 patients) found no significant difference between active treatment and placebo.

Comparison: 1 Divalproex sodium versus placebo

Outcome: 1 ORs for responders (patients with ≥ 50% reduction in headache frequency)



Sodium valproate

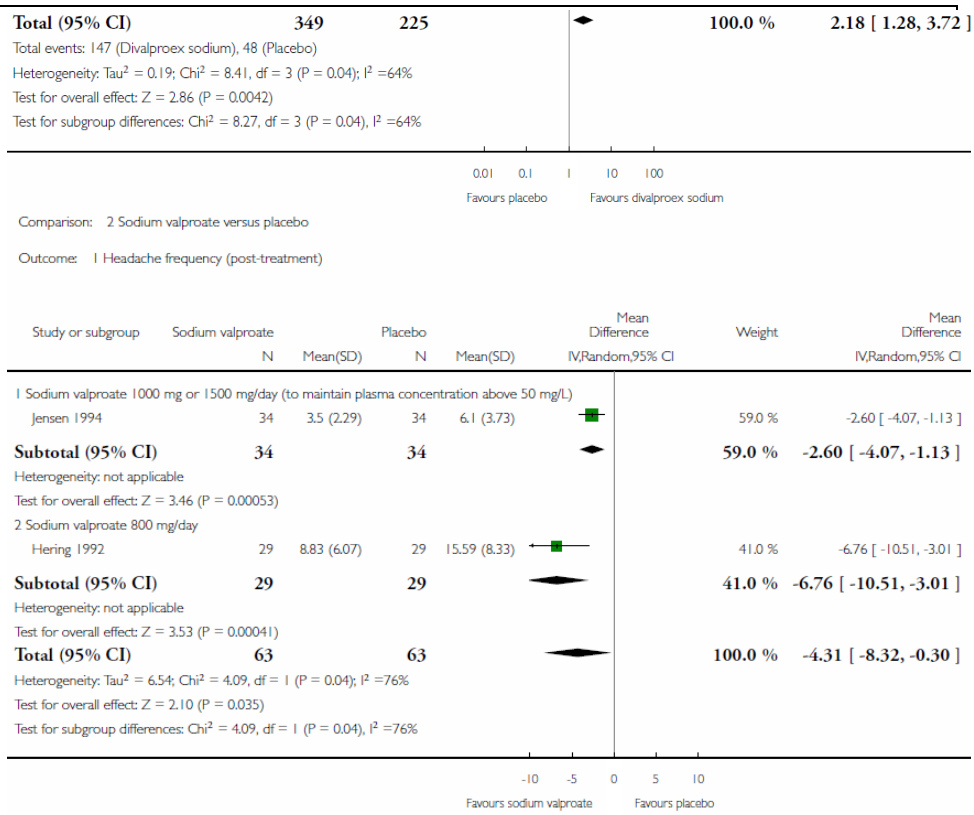
Two cross-over trials of sodium valproate (Hering 1992; Jensen 1994; 63 patients) showed a significant reduction in headache frequency (per 28-day period) in the active group compared to the placebo group (MD -4.31; 95% CI -8.32 to -0.30; Analysis 2.1). In clinical terms, the observed effect corresponds to a reduction in headache frequency of approximately four headaches per 28 days. The mean baseline headache frequency in the valproate group (reported only by Jensen 1994, and only for completers) was 6.1 headaches per 28 days.

One cross-over trial (Jensen 1994; 34 patients) reported data on responders; these showed that sodium valproate was significantly superior to placebo for this outcome (OR 4.67; 95% CI 1.54 to 14.14; Analysis 2.2). In clinical terms, the observed effect suggests that patients are nearly three times as likely to experience a ≥ 50% reduction in headache frequency with sodium valproate as with placebo. Details are as follows:

- The proportion of responders with sodium valproate was 50% (17/34);
- The proportion of responders with placebo was 18% (6/34);
- The RR for sodium valproate versus placebo was 2.83 (95% CI 1.27 to 6.31; Analysis 2.3);
- The NNT for sodium valproate versus placebo was 3 (95% CI 2 to 9).

Comparison: 1 Divalproex sodium versus placebo

Outcome: 2 RRs for responders (patients with ≥ 50% reduction in headache frequency)



Sodium valproate versus flunarizine

- One parallel-group trial (Mitsikostas 1997) compared sodium valproate with flunarizine. There was no significant difference between sodium valproate and flunarizine in the proportion of responders (OR 1.07; 95% CI 0.28 to 4.12; 41 patients).

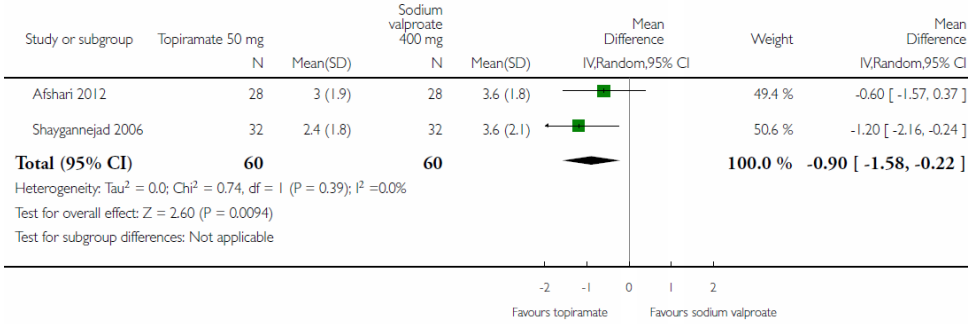
Divalproex sodium versus propranolol

- A further (cross-over) trial using an active comparator examined divalproex sodium versus propranolol (Kaniecki 1997). There was no significant difference between treatments in the proportion of responders (OR 1.15; 95% CI 0.41 to 3.18; 32 patients).

Sodium valproate versus topiramate

- Two fairly small studies compared topiramate 50 mg with sodium valproate 400 mg. Afshari 2012 did not demonstrate a significant difference in mean headache frequency during treatment (MD -0.60; 95%CI -1.57 to 0.37; 56 participants).On the basis of their statistical analysis, the authors of Shaygannejad 2006 found no significant differences in efficacy between the two drugs. However, our analysis of post-treatment mean headache frequencies demonstrated a slight but significant advantage for topiramate over valproate (MD -1.20; 95%CI -2.16 to -0.24; 32 (cross-over) participants). The pooled results of these two studies indicate a significant difference between topiramate and sodium valproate, in favour of topiramate, for this outcome (MD -0.90; 95% CI -1.58 to -0.22). In clinical terms, the observed effect corresponds to a

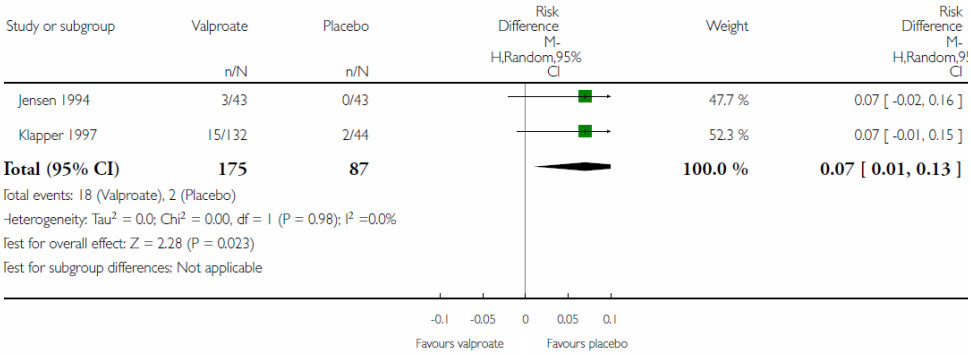
reduction in headache frequency of approximately one headache per 28 days with topiramate versus sodium valproate. The median baseline headache frequency in the topiramate groups of the two trials was 6.1 headaches per 28 days (mean 6.1; range: 5.4 to 6.8). It should be noted that the doses used in these two studies are not those used in routine clinical practice for the management of migraine.



Safety

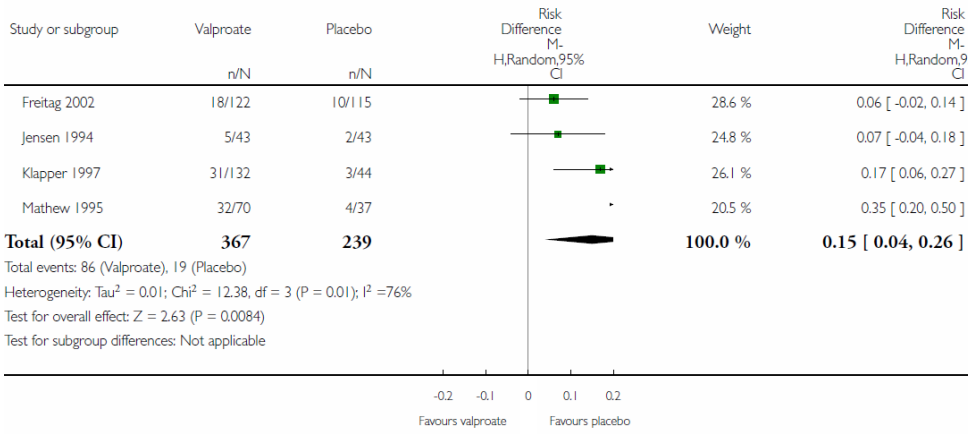
Comparison: 7 Safety of sodium valproate and divalproex sodium versus placebo

Outcome: 3 Dizziness/vertigo



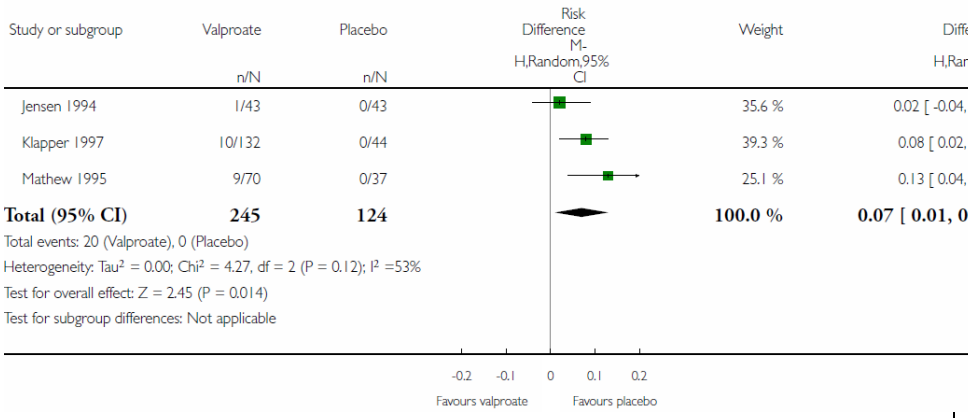
Comparison: 7 Safety of sodium valproate and divalproex sodium versus placebo

Outcome: 4 Nausea



Comparison: 7 Safety of sodium valproate and divalproex sodium versus placebo

Outcome: 5 Tremor



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Valproate has been investigated in 10 independent clinical trials, the results of which are generally consistent. It can be concluded from this review that valproate is of proven efficacy in migraine prevention and is suitable for routine clinical use. Although adverse events were reported by a large proportion of migraine patients treated with valproate, these were usually mild and of a non-serious nature. Thus it can be concluded that valproate is reasonably well tolerated. One important caveat should be noted: valproate is known to be teratogenic (Morrell 2003), and appropriate caution must accordingly be used when prescribing to women of childbearing age.

Systematische Reviews

Xu XM et al., 2017 [14]. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults	1. Fragestellung We reviewed all randomized controlled trials that assigned adults with a clinical diagnosis of migraine to TCAs or other treatments (placebo or other antidepressants).
	2. Methodik **Population:** adults (≥18 years) with a primary diagnosis ofmigraine, described in theAdHocCommittee on the Classification of Headache or the International Headache Society. **Intervention:** Tricyclic antidepressant, amitriptyline **Komparator:** Placebo, serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) **Endpunkt:** Reduction in migraine frequency or index and response rates to treatment were defined as the efficacy outcomes. Rates of dropout due to adverse effects were defined as the tolerability outcomes. **Recherche:** 07/2016 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 12/1006 patients (9 trials compared TCAs with placebo, and the other 3 compared amitriptyline with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)) **Qualitätsbewertung der Studien:** Risk of bias" tool developed by the Cochrane Collaboration.
	3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: Most studies were at unclear risk with respect to the methods of randomization and allocation concealment. Besides, information on blinding of participants, investigators, and outcome assessment was described in less than half of the trials. Amitriptyline versus other antidepressants (SSRIs or SNRIs): • In a limited number of trials the efficacy between amitriptyline and SSRIs (SMD = .16; 95% CI = -0.32 to 0.63; P=.52) or SNRIs (SMD = -.13; 95% CI = -0.51 to 0.25; P=.51) did not demonstrate diffenrences for migraine prevention in adults (SMD=-.01; 95% CI=-0.31 to 0.28; P=.94), with no heterogeneity presented (I^2=0%; P=.38) • No significant difference in respnce rates betzween SSRIs and

	amitriptyline was found on the only one available study (RR=1.08; 95% CI=0.41-2.83; P=.87) - patients receiving amitriptyline were more likely to withdraw from treatment due to adverse effects than those treated with SSRIs or SNRIs (SMD = 2.85; 95% CI = 0.97–8.41; P=.06) with low heterogeneity (I^2 = 0%; P=.54)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This research reveals that TCAs were more effective than placebo, but no more than SSRI or SNRI in ameliorating the headache burden in adults with migraine. However, TCAs appeared to be less tolerated than placebo and SSRIs or SNRIs for some side effects. 5. *Kommentare zum Review* - Zulassung der untersuchten AM im SR beachten
He A et al., 2017 [4]. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis	1. Fragestellung We compared several preventative medications for migraine patients by using the approach of network meta-analysis (NMA).
	2. Methodik **Population:** migraine patients **Intervention:** Nicht spezifiziert, siehe Tabelle in der Ergebnisdarstellung **Komparator:** Nicht spezifiziert **Endpunkte**: monthly migraine headache days, headache frequency, the percentages of patients with at least 50% reductions in migraine attacks (efficacy), the number of patients with all adverse events such as nausea, somnolence or dizziness (safety) and the number of patients who withdrew from studies (tolerability). **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): nicht angegeben **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 32 RCTs (n = 6052) **Qualitätsbewertung der Studien:** Jaded scale
	3. Ergebnisdarstellung As suggested by both the node splitting method (P-value > 0.05) and net heat plots, there is no significant inconsistency between direct and indirect evidence for the majority of comparisons. Therefore, we concluded that the consistency model is valid in our NMA.

Table 1 Studies identified for the NMA with interventions and outcomes evaluated

Author, Year	Center	Design	Blind	Mechanism of action	Intervention
Silberstein et al., 2013 [42]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo
Afshari et al., 2012 [41]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Valproate
Lipton et al., 2011 [40]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Holroyd et al., 2010 [39]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Dodick et al., 2009 [38]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Amitriptylin
Ashtari et al., 2008 [37]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Propranolol
Silberstein et al., 2007 [36]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Gupta et al., 2007 [35]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Diener et al., 2007 [33, 34]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Diener et al., 2007 [33, 34]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Tommaso et al., 2007 [32]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Silberstein et al., 2006 [31]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Shaygannejad et al., 2006 [30]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Valproate
Brandes et al., 2006 [29]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Silberstein et al., 2004 [28]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Mei et al., 2004 [27]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Diener et al., 2004 [26]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Propranolol
Brandes et al., 2004 [25]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Freitag et al., 2002 [24]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo
Storey et al., 2001 [23]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Topiramate vs. Placebo
Mathew et al., 2001 [22]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo
Klapper, 1997 [21]	Multi	RCT	Single	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo
Kaniecki, 1997 [20]	Mono	RCT	Single	Anticonvulsants	Divalproex vs. Propranolol
Diener et al, 1996 [19]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Bendtsen et al., 1996 [18]	Mono	Crossover	Double	Antidepressive	Amitriptyline vs. Placebo
Mathew et al., 1995 [17]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Divalproex vs. Placebo
Hering and Kuritzky, 1992 [16]	Mono	Crossover	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Pradalier et al., 1989 [15]	Multi	RCT	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Mikkelsen et al., 1986 [14]	Mono	Crossover	Double	β blocker	Propranolol vs. Placebo
Sadeghian andMotiei-Langroudi, 2015 [45]	Mono	RCT	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Sarchielli et al., 2014 [44]	Multi	RCT	Double	Anticonvulsants	Valproate vs. Placebo
Nofal et al., 2014 [43]	Moni	RCT	Double	Anticonvulsants	Gabapentin vs. Placebo

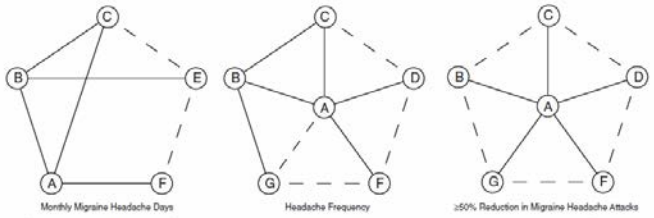


Fig. 2 Network plots of eligible comparisons of migraine intervention (monthly migraine headache days; headache frequency; ≥50% reduction in migraine headache attacks). *A*: Placebo; *B*: Topiramate; *C*: Propranolol; *D*: Gabapentin; *E*: Amitriptyline; *F*: Divalproex; *G*: Valproate. Direct comparisons were connected by solid lines whereas indirect comparisons were connected by dashed lines

Pairwise comparison using conventional meta-analysis

- A total of ten direct comparisons with respect to each endpoint were produced by using pairwise meta-analysis. Patients with topiramate exhibited significantly less average headache days, less headache frequency, a higher likelihood of at least 50% reduction compared to those with placebo (migraine headache days: −0.28, 95% CI = −0.53 to −0.03; headache frequency: −0.31, 95% CI = −0.45 to −0.17; ≥ 50% reduction: OR = 2.33, 95% CI = 1.58–3.42). However, patients with topiramate appeared to have significantly higher risk of all-adverse events and withdrawal due to adverse events compared to those with placebo (all-adverse events: OR = 1.35, 95% CI = 1.06–1.73, withdrawal due to adverse events: OR = 2.08, 95% CI = 1.56–2.78). Patients with propranolol exhibited a significantly less

average headache days but higher risk of all-adverse events, somnolence and withdrawal due to adverse events compared to those with placebo (migraine headache days: −0.29, 95% CI = −0.49 to −0.09; all-adverse events: OR = 2.02, 95% CI = 1.05–4.08, somnolence: OR = 4.33, 95% CI = 1.21 to 15.53, withdrawal due to adverse events: OR = 1.87, 95% CI = 1.09 to 3.09).

- Patients treated with amitriptyline or divalproex exhibited a reduced headache days or headache frequency as well as a better performance in at least 50% reduction in headache attacks compared to those with placebo (amitriptyline: headache frequency: −0.36, 95% CI = −0.62 to −0.10; ≥ 50% reduction: OR = 1.81, 95% CI = 1.03–3.20; divalproex: migraine headache days: −0.40, 95% CI = −0.61 to −0.18; ≥ 50% reduction: OR = 4.27, 95% CI = 1.30–13.99), however, this was offset by an increased risk of all-adverse events or nausea (amitriptyline: all-adverse events: OR = 2.20, 95% CI = 1.04–4.66; divalproex: nausea: OR = 2.23, 95% CI = 1.21–4.10). Besides that, we were not able to identify any significant results between direct comparisons produced by conventional meta-analysis.

Table 2 Relative treatment efficacy, safety and tolerability produced by pairwise meta-analysis

Comparison	Migraine headache days	Headache frequency	≥50% Reduction	All-adverse events	Nausea	Somnolence	Dizziness	Withdra
Placebo vs Topiramate	**−0.28 (−0.53, −0.03)**	**−0.31 (−0.45, −0.17)**	**2.33 (1.58, 3.42)**	**1.35 (1.06, 1.73)**	1.31 (0.97, 1.76)	1.38 (0.70, 2.74)	1.07 (0.54, 2.13)	1.05 (0.9 1.21)
Placebo vs Propranolol	**−0.29 (−0.49, −0.09)**	−1.17 (−2.89, 0.55)	1.37 (0.69, 2.70)	**2.02 (1.05, 4.08)**	1.64 (0.78, 3.47)	**4.33 (1.21, 15.53)**	1.27 (0.20, 8.08)	1.07 (0.7 1.51)
Placebo vs Gabapentin	−0.09 (−0.29, 0.10)	−0.34 (−0.69, 0.01)	1.36 (0.63, 2.95)	1.15 (0.87, 1.51)	0.92 (0.52, 1.64)	**2.23 (1.11, 4.46)**	**3.13 (1.73, 5.66)**	1.21 (0.8 1.77)
Placebo vs Amitriptyline	-	**−0.36 (−0.62, −0.10)**	**1.81 (1.03, 3.20)**	**2.20 (1.04, 4.66)**	0.33 (0.03, 3.34)	-	1.75 (0.47, 6.45)	-
Placebo vs Divalproex	**−0.40 (−0.61, −0.18)**	-	**4.27 (1.30, 13.99)**	0.98 (0.71, 1.34)	**2.23 (1.21, 4.10)**	1.92 (0.32, 11.63)	-	1.61 (0.9 2.82)
Placebo vs Valproate	-	-	-	-	3.00 (0.59, 15.37)	-	2.00 (0.36, 11.26)	0.88 (0.2 2.62)
Topiramate vs Propranolol	−0.12 (−0.32, 0.08)	0.18 (−0.45, 0.81)	-	**0.57 (0.36, 0.90)**	0.81 (0.45, 1.45)	1.42 (0.68, 2.99)	-	**0.66 (0.4 0.99)**
Topiramate vs Amitriptyline	0.01 (−0.20, 0.22)	-	-	1.03 (0.76, 1.41)	0.70 (0.33, 1.49)	1.50 (0.82, 2.72)	1.26 (0.61, 2.57)	1.02 (0.7 1.50)
Topiramate vs Valproate	-	-	-	1.22 (0.54, 2.76)	1.00 (0.29, 3.48)	1.30 (0.44, 3.84)	-	0.67 (0.2 1.88)
Propranolol vs Divalproex	-	-	-	1.36 (0.58, 3.16)	3.50 (0.67, 18.15)	-	1.00 (0.19, 5.33)	-

Including both direct and indirect evidence in the NMA

- Results produced by NMA are displayed in Table 3 which determined the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic migraine interventions by using both direct and indirect evidence. Patients with three interventions exhibited significantly less average migraine headache days compared with those treated by placebo (topiramate: −1.20, 95% CrI = −1.83 to −0.70; propranolol: −0.98, 95% CrI = −1.86 to −0.07; divalproex: −1.28, 95% CrI = −2.44 to −0.27; Table 3, Fig. 5). Moreover, patients with topiramate and valproate exhibited a significantly increased likelihood of at least 50% reduction in migraine headache attacks compared to those with placebo

(topiramate: OR = 4.28, 95% CrI = 1.35 to 14.70; valproate: 11.38, 95% CrI = 1.31 to 111.11; Table 3, Fig. 5). Patients with topiramate or propranolol also exhibited significantly reduced headache frequency compared to those with placebo (topiramate: −1.17, 95% CrI = −1.98 to −0.35; propranolol: −1.37, 95% CrI = −2.49 to 0.29; Table 3, Fig. 5).

Table 3 Relative efficacy, safety and tolerability of migraine interventions produced by NMA

Migraine Headache Days	**Placebo**	**Placebo**	1.20 (0.70, 1.83)	0.98 (0.07, 1.86)	-	1.09 (−0.89, 3.13)	1.28 (0.27, 2.44)
	Topiramate	**−1.20 (−1.83, −0.70)**	**Topiramate**	−0.22 (−1.30, 0.67)	-	−0.10 (−2.03, 1.81)	0.09 (−1.16, 13
	Propranolol	**−0.98 (−1.86, −0.07)**	0.22 (−0.67, 1.30)	**Propranolol**	-	0.13 (−2.02, 2.33)	0.31 (−1.05, 18
	Gabapentin	-	-	-	**Gabapentin**	-	-
	Amitriptyline	−1.09 (−3.13, 0.89)	0.10 (−1.81, 2.03)	−0.13 (−2.33, 2.02)	-	**Amitriptyline**	0.21 (−2.08, 25
	Divalproex	**−1.28 (−2.44, −0.27)**	−0.09 (−1.31, 1.16)	−0.31 (−1.83, 1.05)	-	−0.21 (−2.53, 2.08)	**Divalproex**
	Valproate	-	-	-	-	-	-
Headache Frequency							
≥50% Reduction in Migraine Headache Attacks	**Placebo**	**Placebo**	**1.17 (0.35, 1.98)**	**1.37 (0.29, 2.49)**	1.20 (−0.87, 3.28)	-	0.60 (−1.18, 24
	Topiramate	**4.28 (1.35, 14.70)**	**Topiramate**	0.21 (−0.88, 1.33)	0.05 (−2.20, 2.28)	-	−0.56 (−2.53, 1
	Propranolol	1.65 (0.25, 11.29)	0.38 (0.04, 3.70)	**Propranolol**	−0.17 (−2.45, 2.15)	-	−0.76 (−2.90, 1
	Gabapentin	1.59 (0.41, 6.93)	0.37 (0.06, 2.43)	0.96 (0.10, 10.96)	**Gabapentin**	-	−0.61 (−3.39, 2
	Amitriptyline	-	-	-	-	**Amitriptyline**	-
	Divalproex	2.63 (0.91, 8.79)	0.62 (0.12, 3.11)	1.58 (0.18, 14.74)	1.67 (0.26, 9.65)	-	**Divalproex**
	Valproate	**11.38 (1.31, 111.11)**	2.66 (0.22, 32.35)	7.00 (0.37, 128.51)	7.19 (0.51, 94.89)	-	4.30 (0.38, 52.3
All Adverse Events							
Nausea	**Placebo**	**Placebo**	**2.44 (1.55, 3.88)**	1.09 (0.47, 2.54)	1.66 (0.70, 4.01)	**4.66 (1.74, 12.93)**	1.13 (0.51, 2.57)
	Topiramate	1.37 (0.99, 1.94)	**Topiramate**	0.45 (0.18, 1.07)	0.69 (0.25, 1.89)	1.92 (0.72, 5.20)	0.46 (0.19, 1.15)
	Propranolol	1.13 (0.56, 2.24)	0.81 (0.44, 1.59)	**Propranolol**	1.53 (0.45, 5.26)	**4.29 (1.24, 15.39)**	1.04 (0.39, 2.75)
	Gabapentin	0.91 (0.47, 1.86)	0.67 (0.32, 1.43)	0.82 (0.32, 2.06)	**Gabapentin**	2.80 (0.75, 10.80)	0.68 (0.20, 2.19)
	Amitriptyline	0.80 (0.32, 1.84)	0.58 (0.24, 1.37)	0.71 (0.23, 1.89)	0.85 (0.27, 2.50)	**Amitriptyline**	**0.24 (0.07, 0.8**
	Divalproex	**3.04 (1.72, 6.47)**	**2.24 (1.13, 4.93)**	**2.79 (1.19, 6.48)**	**3.31 (1.31, 9.25)**	**3.83 (1.40, 12.81)**	**Divalproex**
	Valproate	2.05 (0.75, 5.65)	1.53 (0.54, 4.07)	1.88 (0.53, 5.59)	2.27 (0.55, 7.43)	2.63 (0.63, 10.29)	0.67 (0.20, 2.32)
Somnolence							
Dizziness	**Placebo**	**Placebo**	1.36 (0.48, 3.76)	2.68 (0.39, 21.57)	2.68 (0.55, 14.14)	2.20 (0.20, 23.60)	2.95 (0.55, 13.0
	Topiramate	1.17 (0.48, 2.71)	**Topiramate**	1.98 (0.31, 15.33)	1.96 (0.32, 14.39)	1.58 (0.19, 14.47)	2.18 (0.31, 13.0
	Propranolol	1.40 (0.11, 17.00)	1.20 (0.09, 17.20)	**Propranolol**	1.01 (0.07, 12.38)	0.81 (0.04, 13.07)	1.09 (0.07, 10.9
	Gabapentin	**3.69 (1.17, 9.63)**	3.21 (0.74, 11.22)	2.64 (0.19, 35.35)	**Gabapentin**	0.83 (0.04, 12.96)	1.12 (0.10, 8.96)
	Amitriptyline	1.63 (0.46, 6.07)	1.40 (0.44, 5.06)	1.17 (0.08, 18.83)	0.44 (0.10, 2.67)	**Amitriptyline**	1.43 (0.07, 20.3
	Divalproex	1.37 (0.05, 34.88)	1.18 (0.04, 35.19)	0.94 (0.11, 9.66)	0.38 (0.01, 11.64)	0.84 (0.02, 27.74)	**Divalproex**
	Valproate	0.44 (0.04, 2.98)	0.37 (0.03, 3.27)	0.30 (0.01, 7.28)	0.12 (0.01, 1.13)	0.26 (0.02, 2.72)	0.29 (0.01, 15.4
Withdrawal							
Withdrawal due to AEs	**Placebo**	**Placebo**	1.10 (0.95, 1.38)	0.81 (0.63, 1.29)	1.17 (0.80, 2.08)	1.19 (0.68, 2.14)	**1.68**
	Topiramate	**2.33 (1.55, 3.45)**	**Topiramate**	0.71 (0.54, 1.15)	1.04 (0.67, 1.87)	1.09 (0.60, 1.82)	1.48
	Propranolol	1.51 (0.78, 2.94)	0.64 (0.32, 1.34)	**Propranolol**	1.54 (0.78, 2.63)	1.56 (0.68, 2.56)	**2.09**
	Gabapentin	1.81 (0.71, 4.58)	0.78 (0.28, 2.18)	1.21 (0.38, 3.72)	**Gabapentin**	1.03 (0.43, 1.95)	1.34
	Amitriptyline	2.69 (0.93, 7.57)	1.16 (0.43, 3.12)	1.80 (0.51, 5.84)	1.49 (0.35, 5.96)	**Amitriptyline**	1.32
	Divalproex	**2.25 (1.01, 5.49)**	0.96 (0.41, 2.57)	1.50 (0.57, 4.26)	1.25 (0.38, 4.49)	0.83 (0.24, 3.40)	**Diva**
	Valproate	2.20 (0.68, 6.92)	0.96 (0.30, 2.97)	1.50 (0.39, 5.28)	1.25 (0.26, 5.38)	0.85 (0.17, 3.58)	0.99

Row treatments were compared to column treatments in the lower diagonal whereas column treatments were compared to row treatments in the upper diagonal

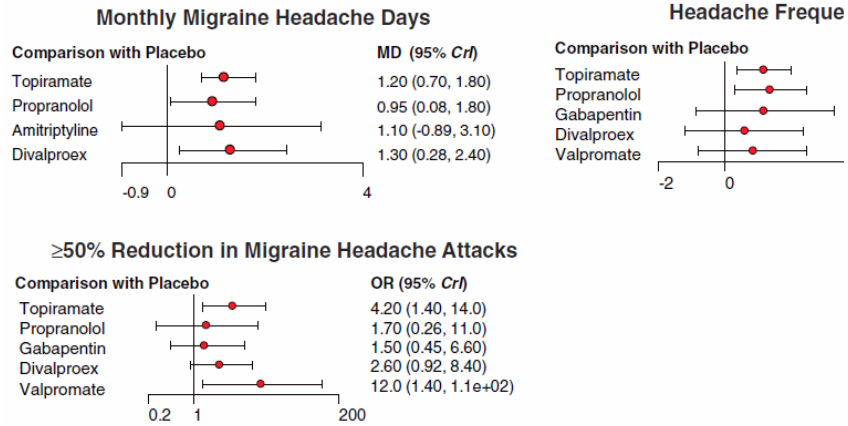


Fig. 5 Forest plots of summary effects (NMA) with respect to monthly migraine headache days, headache frequency and at in migraine attacks

- Propranolol, topiramate and gabapentin exhibited the largest three SUCRA values with respect to headache frequency. Moreover, valproate, topiramate and divalproex were more

preferable than other interventions with respect to the endpoint of at least 50% reduction in migraine attacks. Overall, propranolol seemed to be the most desirable intervention when several endpoints were simultaneously considered

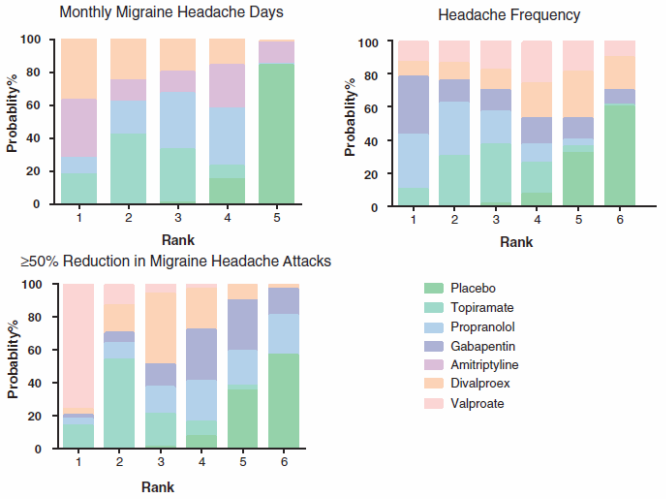


Fig. 8 Probability ranking plot of monthly migraine headache days, headache frequency and at least 50% reduction in

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Results of our NMA indicated that three interventions may be particularly efficacious for reducing the corresponding symptoms of migraine: divalproex, propranolol and valproate. In our study, divalproex ranked the highest with respect to the reduction of monthly headache days whereas propranolol appeared to be the most preferable intervention for reducing headache frequency. Moreover, our study also suggested that valproate exhibited superior performance with respect to at least 50% reduction in headache attacks.

Despite that some new findings have been suggested by our study, it is essential to discuss several key issues that may have impact on our conclusions. Firstly, we include both RCTs and crossover studies in our NMA; this may significantly increase the heterogeneity resulted from the design and implantation of different studies. Furthermore, the inclusion of crossover studies produced some extra confounding factors that were not presented in RCTs. For instance, a wash-out period between interventions is often used in crossover studies and the duration of the wash-out period may have significant impact on medication compliance as well as on the corresponding endpoints.

Jackson JL et al., 2015 [5]. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache.	1. Fragestellung To compare the effectiveness and side effects of migraine prophylactic medications. network meta-analysis
	2. Methodik **Population:** adults with migraine headaches of at least 4 weeks in duration. episodic migraines (< 15 headaches/ month), chronic migraine (>15 headaches/month) and chronic daily headache **Intervention:** nicht spezifiziert (migraine prophylactic medications) **Komparator:** Placebo oder aktive Kontrolle **Endpunkt:** nicht vorab spezifiziert **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): bis 05/2014 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patie**nten (Gesamt): 179 Placebo-kontrollierte Studien (n = 15.493), 53 nicht Placebo-kontrollierte, vergleichende Studien **Qualitätsbewertung der Studien:** JADAD and Cochrane Risk of Bias instruments - Nachfolgend werden nur Ergebnisse für in Deutschland zugelassene Wirkstoffe dargestellt. -
	3. Ergebnisdarstellung Studienqualität: By Jadad criteria, 34% of studies had scores ≤ 3.0, suggesting low quality, 39% had scores between 3 and 5 consistent with modest quality and only 37% had scores ≥ 5 suggesting high quality. Only 36% used an intention to treat analysis, 27% assessed compliance, 26% had concealed allocation, and 51% had adequate blinding. There was no difference in the overall effect sizes for placebo controlled trials using Jadad criteria as a scale (p = 0.44) or when coded as high, modest or low quality (p = 0.37), or when assessed by most of the specific Jadad or Cochrane Risk of Bias quality characteristics (compliance p = 0.59; blinding p = 0.36; adequacy of blinding p = 0.50, industry sponsorship p = 0.52; incomplete outcome reporting p = 0.96, reporting of withdrawals p = 0.24). **Topiramate** Topiramate has been evaluated in twelve placebo-controlled trials that reported outcomes at numerous time points and different doses (50, 100 and 200mg). Pooled results suggest that topiramate was more effective than placebo at all time points (4–24 weeks) and at all doses assessed. There was evidence that higher doses of topiramate was more effective than lower ones,

with a stepwise increase as the dose increased from 50 to 100 to 200mg. For chronic migraine, 2 studies of topiramate suggested effectiveness for up to 16 weeks. In several studies (n = 8) topiramate was also demonstrated to be more effective than placebo at reducing migraine by more than 50%.

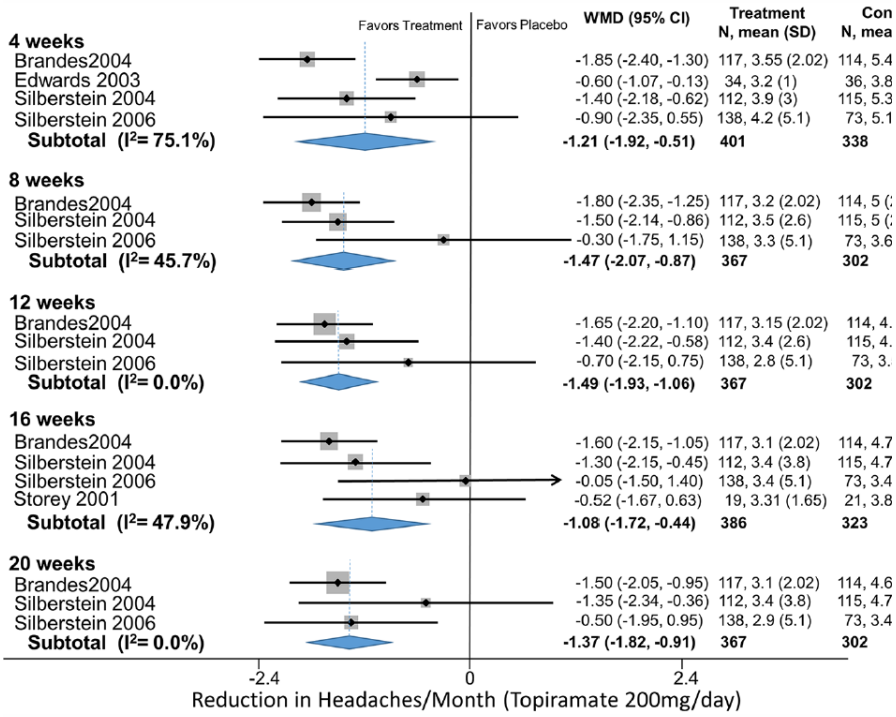


Fig 4. Topiramate compared to placebo for episodic migraine headaches.

Valproate

Valproate also had been compared to placebo in six trials with multiple time points and varying doses (500-1500mg). Valproate was found to be more effective than placebo for episodic migraine at all time points assessed including 4, 8 and 12 weeks. However, unlike topiramate there was no evidence of a difference in response to increased doses (dose-response p = 0.83). Valproate was also found in numerous trials (n = 5) to reduce headaches by more than 50%.

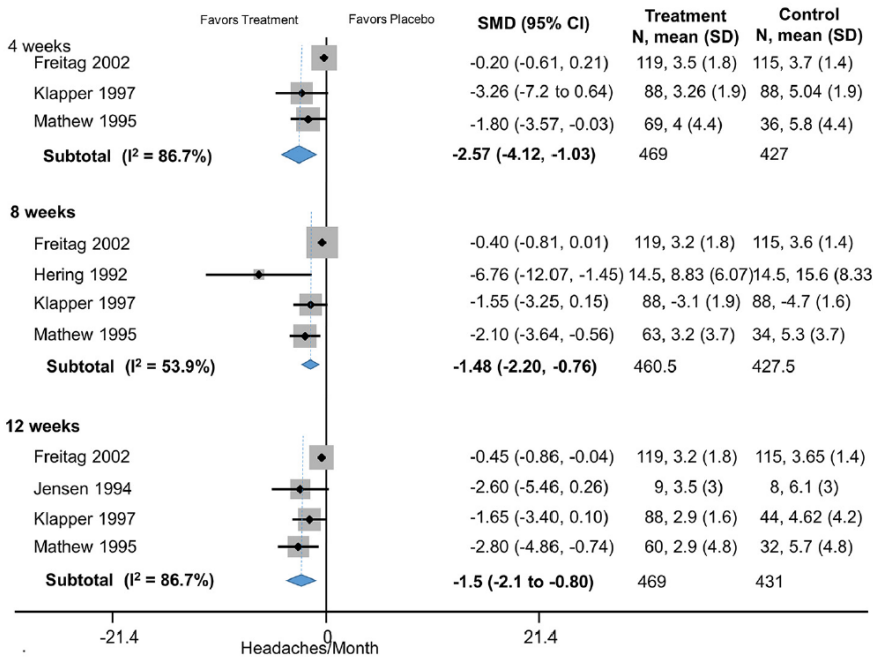


Fig 5. Valproate compared to placebo for episodic migraine headaches.

Beta Blockers

There were 38 trials comparing beta-blockers to placebo with a total of 2019 participants, 37 focusing on episodic and 1 on chronic migraine headaches. The average rate of withdrawals was 18%. Study duration averaged 11 weeks (range 4–64) with a mean of 64 participants (range 20–568). The majority (82%) reported headache frequency four trials used headache index, and one duration. There were a variety of beta-blockers tested including acebutolol (n = 1), alprenolol (n = 1), atenolol (n = 3), bisoprolol (n = 1), metoprolol (n = 4), oxprenolol (n = 1), pindolol (n = 2), propranolol (n = 19) and timolol (n = 4). Beta blockers no more effective than placebo included acebutolol, alprenolol, bisoprolol, oxprenolol and pindolol. Beta-blockers superior to placebo for episodic migraine headaches included atenolol, metoprolol, propranolol and timolol. Seven studies found that propranolol reduced headache by 50% (Table 7). Neither atenolol (1 study) nor propranolol (2 studies) were effective for chronic migraine.

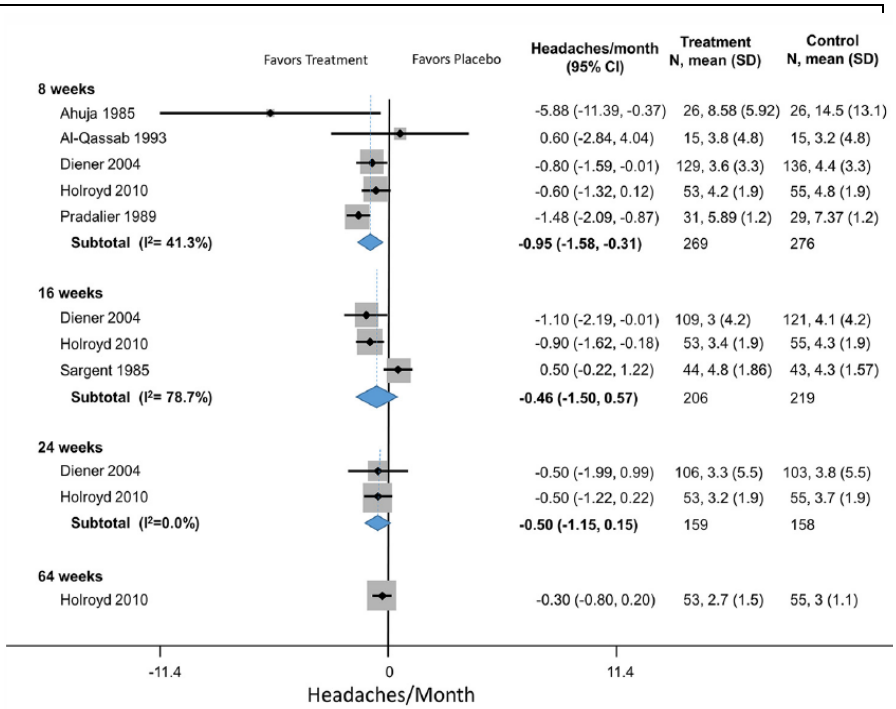


Fig 7. Propranolol compared to placebo for episodic migraine headaches.

Flunarizine

While classified as a calcium channel blocker, flunarizine has no influence on blood pressure and its side effect profile suggests that its site of action is on cellular receptors other than the calcium channel. Flunarizine is not available in the United States. There were 7 studies of episodic migraines, totaling 332 participants. Studies averaged 47 participants, 36.4 years in age, 77% women, 12.5 weeks in duration and 9% dropouts. Four studies reported headache frequency and three reported headache outcomes based on a headache index. Flunarizine was superior to placebo at 8 and 12 weeks, though not at 4 weeks. Only a single trial reported the likelihood of a 50% reduction in headache with flunarizine with insignificant results.

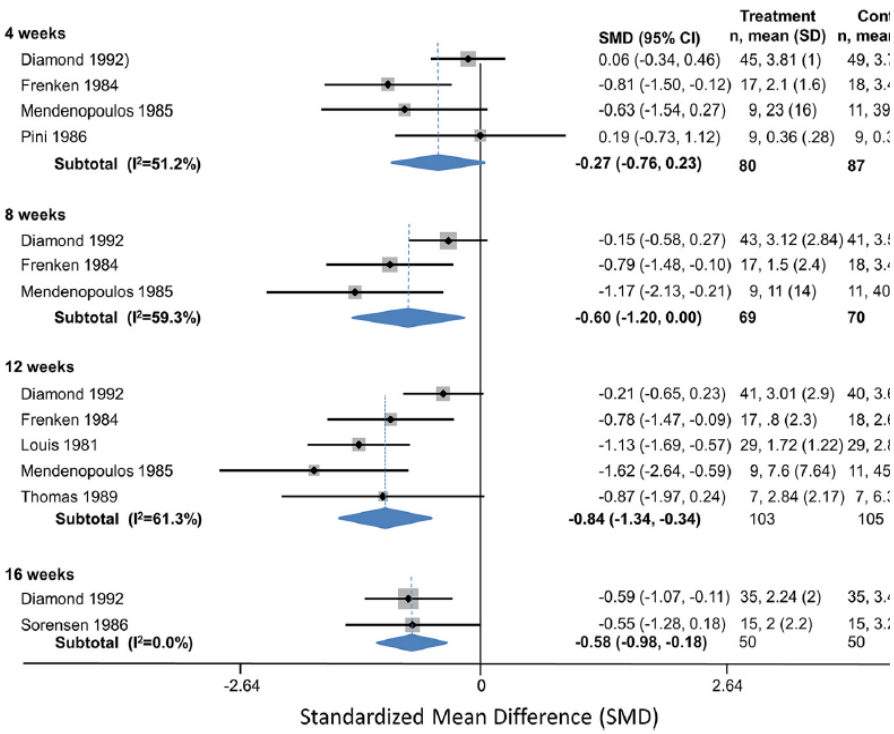


Fig 8. Flunarizine compared to placebo for episodic migraine headaches.

Comparative Effective Trials

Among beta-blockers, metoprolol was superior to clonidine, flunarizine and nifedipine and propranolol was better than femoxitine. Propranolol was equivalent to metoprolol, atenolol, nadolol as well as to flunarizine and topiramate. Among the anticonvulsants, topiramate was equivalent to flunarizine, lamotrigine and to valproate and valproate was equivalent to flunarizine.

Network Meta-analysis

Candidate drugs for the network meta-analysis were those drugs found effective for treatment of episodic migraine headaches with at least 3 randomized clinical trials. These included eleven different drugs used in prophylaxis of episodic migraine headaches. Indirect comparisons of these eleven individual drugs using meta-regression suggested that amitriptyline was more effective than several of the other drugs including candesartan (p = 0.04), fluoxetine (p = 0.03), propranolol (p = 0.009), topiramate (p = 0.005) and valproate (p = 0.009, Fig 12), and no different than atenolol (p = 0.20), flunarizine (p = 0.06), clomipramine (p = 0.15) or metoprolol (p = 0.15). The network meta-analysis found no differences between the other drugs in the relative effectiveness in the prophylaxis against migraine headaches. (p = 0.21).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our data suggests that the current practice of tailoring prophylactic

	medication according to patient characteristics and expected side effects is a good approach. Patients with migraine headaches and hypertension should consider trials with a beta blocker. Patients with depression may benefit from either SSRI or TCA. Patients with restless leg syndrome or another indication for an anticonvulsant may benefit from topiramate or valproate. Our analysis suggests that amitryptyline is more effective than the other medications, this has not been confirmed in the limited number of direct comparative effectiveness trials that have been conducted. The placebo effect, that lasts through at least 12 weeks in our study, suggests that non-placebo controlled trials should not be performed. Nearly all studies of headache treatment were 24 weeks or less in duration, this is an important limitation since migraine is a chronic condition. **5. Kommentare zum Review** In der Netzwerk-Metanalyse sind auch Wirkstoffe eingeschlossen, die auf dem deutschen Markt keine Zulassung haben.
Mulleners WM et al., 2015 [8]. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review.	1. Fragestellung The efficacy of several antiepileptics in the preventive treatment of episodic migraine in adults has been systematically reviewed. Because many trial reports have been published since then, an updated systematic review was warranted.
	2. Methodik **Population**: prevention of migraine; adults 16 years or older **Intervention**: Only drugs used for the treatment of epilepsy or status epilepticus, commercially available and suitable for outpatient use in either Europe or the United States (US) were considered. **Komparator**: placebo, no intervention, active drug or non-pharmacological treatments (with proven efficacy), and same drug treatments with a clinically relevant different dose. **Endpunkte**: headache frequency (both in continuous and dichotomous format), quality of life and adverse, events (AEs), obtained directly from patients, were collected. **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): 1966 - 01/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): **Qualitätsbewertung der Studien**: durchgeführt und Ergebnisse dargestellt, jedoch Instrument nicht benannt
	3. Ergebnisdarstellung **Topiramat** The combined analysis of nine trials showed a significant reduction

	in headache frequency in the active group compared to placebo of about one attack per 28 days. Likewise, patients were twice as likely to experience a ≥50% reduction in frequency with topiramate as with placebo. The 100 and 200mg target doses were significantly superior to 50 mg in both outcomes, but did not differ from each other. The combined analyses of two studies found favorable results of topiramate across dose ranges for quality of life on various domains of the disease-specific MSQ, but the generic SF-36 was more equivocal (only two of 24 analyses pointed in this direction). Seven trials examined several doses of topiramate against active comparators (amitriptyline 50–100mg), flunarizine 5mg , propranolol 80mg and 160mg, sodium valproate 400mg and relaxation therapy. Mean headache frequencies demonstrated a slight but significant advantage for topiramate over valproate, and relaxation was superior in change from baseline in MSQ. It should be noted that most of these studies were probably not powered to detect superiority of any compound, and that the doses in some studies were lower than those used in routine clinical management.

Table 2. Topiramate main outcomes.

Efficacy against placebo			
Responders (OR (95% CI))		3.18 (2.10, 4.82)	
Frequency (MD (95% CI))		−1.20 (−1.59, −0.80)	
Dose ranges vs placebo			
Responders (OR (95% CI))			
daily dose titrated up to			
50 mg		100.0 % 2.35 [1.60, 3.44]	
100 mg		100.0 % 3.49 [2.23, 5.45]	
200 mg		100.0 % 2.49 [1.61, 3.87]	
		0.01 0.1 1 10 100	
		Favors placebo Favors topiramate	
Frequency (MD (95% CI))			
daily dose titrated up to			
50 mg		100.0 % -0.95 [-1.95, 0.04]	
100 mg		100.0 % -1.15 [-1.58, -0.71]	
200 mg		100.0 % -0.94 [-1.53, -0.36]	
		-4 -2 0 2 4	
		Favors topiramate Favors placebo	
Quality of life			
	Daily dose titrated up to		
	50 mg/d (MD (95% CI))	100 mg/d (MD (95% CI))	200 n (MD
MSQ-role function restrictive	5.83 (2.25, 9.41)	10.08 (6.55, 13.60)	10.36
MSQ-role function preventive	ns	6.39 (3.37, 9.41)	5.06
MSQ-emotional function	4.58 (0.61, 8.54)	10.22 (6.31, 14.14)	8.45
SF-36 role physical	ns	ns	8.59
SF-36 bodily pain	4.35 (0.04, 8.66)	ns	ns
AEs			
	Daily dose titrated up to		
	50 mg/d (NNH (95% CI))	100 mg/d (NNH (95% CI))	200 n (NNI
Any AE	ns	11 (7, 33)	5 (3,
Anorexia	ns	17 (10, 50)	12 (8
Fatigue	ns	25 (17, 100)	12 (8
Memory problems	ns	25 (17, 100)	12 (9
Nausea	ns	ns	17 (9
Paresthesia	ns	3 (2, 6)	2 (2,
Taste disturbance	7 (5, 14)	14 (8, 100)	7 (5,
Weight loss	25 (14, 100)	17 (11, 33)	11 (8
Withdrawals due to AE	2%–17%	8%–29%	11%–

MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; MD: mean difference; OR: odds ratio; CI: confidence interval; SF-36: Medical O 36-item Short-Form Health Survey; NNH: numbers-needed-to-harm; AE: adverse event; ns: not significant.

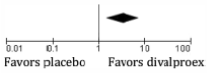
Valproat

Two cross-over trials of sodium valproate showed a significant reduction in headache frequency in the active compared to the placebo group of approximately four headaches per 28 days. Four placebo-controlled divalproex sodium trials showed that with active treatment patients are twice as likely to experience a >50% reduction in headache frequency. One trial found that sodium valproate was significantly superior to placebo for this outcome. We have not identified any placebo-controlled studies reporting quality-of-life outcome measures. Comparisons with flunarizine and propranolol were not significantly different between treatments.

Table 3. Valproate main outcomes.

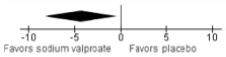
Efficacy

Responders (OR (95% CI))



100% 3.34 [1.46, 7.67]

Frequency (MD (95% CI))



100% −4.31 [−8.32, −030]

Dose ranges: no pooled data

Quality of life

No pooled data

AEs

	NNH (95% CI)
Any AE	ns
Asthenia/fatigue	ns
Dizziness/vertigo	14 (8, 100)
Nausea	7 (4, 25)
Tremor	14 (8, 100)
Weight gain	ns
Withdrawal due to AE	8%–19%

MD: mean difference; OR: odds ratio; CI: confidence interval; NNH: numbers-needed-to-harm; AE: adverse event; ns: not significant.

AE rates for sodium valproate and divalproex sodium were higher than for placebo and resulted in withdrawal rates between 8% and 19%.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Both sodium valproate and topiramate significantly reduce mean monthly headache frequency approximately four and one days, respectively. Patients are more than twice as likely to have a >50% reduction in headache frequency with divalproex sodium or topiramate than with placebo. Topiramate significantly improves quality of life compared to placebo

It can be concluded from this review that sodium valproate, divalproex sodium, and topiramate are of proven efficacy in migraine prevention and are suitable for routine clinical use. Convincing evidence for efficacy differences with amitriptyline, flunarizine, propranolol or relaxation is lacking, although topiramate may be marginally better than valproate. One important caveat should be noted: These drugs are known to or may be teratogenic, and appropriate caution must be used when prescribing to women of child-bearing age.

Although AEs are reported by a large proportion of migraine patients treated with sodium valproate/divalproex sodium or topiramate, these are usually mild and of a non-serious nature. On a case-to-case basis, rational prescriber preferences may be appreciated because of differences in side effect profiles.

<table>
<tr><td></td><td>5. Kommentare zum Review

Heterogenität unzureichend dargestellt</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Shamliyan TA et al., 2013 [11].

Migraine in Adults: Preventive Pharmacologic Treatments.</td><td>1. Fragestellung

Systematic review of preventive pharmacologic treatments for community-dwelling adults with episodic migraine.</td></tr>
<tr><td>2. Methodik

Population: Erwachsene mit episodischer oder chronischer Migräne
Intervention: pharmakologische und nicht-pharmakologische Prophylaxemaßnahmen
Komparator: Placebo, aktive Kontrolle, keine Kontrolle
Endpunkt: Reduktion der Migränehäufigkeit um ≥50%, QoL, Nebenwirkungen
Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Suche in Medline, Cochrane Library und SCIRUS bis Mai 2012
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 245 RCTs, 76 nicht randomisierte Studien
Qualitätsbewertung der Studien: Bewertung der Studienqualität mittels Cochrane Risk of Bias Tool.</td></tr>
<tr><td>3. Ergebnisdarstellung

Pharmakologische Prophylaxe vs. Placebo

<table>
<tr><th>Active Preventive Treatment</th><th>Outcome</th><th>Sample</th><th>Relative Risk (95% CI)</th><th>Absolute Risk Difference (95% CI)</th><th>Strength o (Reasons f SO</th></tr>
<tr><td>Onabotulinumtoxin A for chronic migraine</td><td>≥50% decrease in migraine frequency</td><td>459</td><td>1.5 (1.2 to 1.8)</td><td>0.17 (0.08 to 0.26)</td><td>Low (medium RO imprecision)</td></tr>
<tr><td>Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine</td><td>100% decrease in migraine frequency</td><td>1,299</td><td>1.9 (1.0 to 3.4)</td><td>0.02 (-0.01 to 0.05)</td><td>Low (medium RO inconsistency</td></tr>
<tr><td>Topiramate for episodic migraine</td><td>≥75% reduction in monthly migraine days</td><td>1,086</td><td>1.9 (1.1 to 3.1)</td><td>0.10 (-0.01 to 0.20)</td><td>Moderate (imprecision)</td></tr>
<tr><td>Topiramate 50 to 200mg for episodic migraine</td><td>≥50% reduction in monthly migraine days</td><td>1,145</td><td>1.7 (1.0 to 2.9)</td><td>0.18 (0.08 to 0.28)</td><td>Moderate (imprecision</td></tr>
<tr><td>Topiramate 50 to 200mg/day for episodic migraine</td><td>≥50% reduction in monthly migraine frequency</td><td>1,422</td><td>2.0 (1.5 to 2.7)</td><td>0.29 (0.18 to 0.40)</td><td>Moderate (medium RO</td></tr>
<tr><td>Divalproex for episodic migraine</td><td>≥50% decrease in migraine frequency</td><td>405</td><td>2.2 (1.1 to 4.2)</td><td>0.24 (0.10 to 0.38)</td><td>Low (medium RO imprecision)</td></tr>
<tr><td>Propranolol for episodic migraine</td><td>≥50% decrease in migraine frequency</td><td>541</td><td>2.0 (1.5 to 2.7)</td><td>0.22 (0.14 to 0.30)</td><td>Low (medium RO imprecision)</td></tr>
<tr><td>Timolol for episodic migraine</td><td>≥50% decrease in migraine frequency</td><td>276</td><td>2.1 (1.5 to 3.1)</td><td>0.27 (0.15 to 0.38)</td><td>Low (medium RO imprecision)</td></tr>
<tr><td>Gabapentin for episodic migraine</td><td>≥50% decrease in migraine frequency</td><td>270</td><td>1.5 (1.1 to 2.0)</td><td>0.17 (0.06 to 0.27)</td><td>Low (medium RO imprecision)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	<table><tr><th>Active Preventive Treatment</th><th>Outcome</th><th>Sample</th><th>Relative Risk (95% CI)</th><th>Absolute Risk Difference (95% CI)</th><th>Strength o (Reasons f SO</th></tr><tr><td>Metoprolol for episodic migraine</td><td>≥50% decrease in migraine frequency</td><td>225</td><td>2.0 (1.3 to 3.2)</td><td>0.20 (0.09 to 0.3)</td><td>Low (medium RO imprecision)</td></tr><tr><td>Nimodipine for episodic migraine</td><td>≥50% decrease in migraine frequency</td><td>126</td><td>4.5 (0.5 to 40.1)</td><td>0.23 (0.06 to 0.39)</td><td>Low (medium RO imprecision)</td></tr><tr><td>Magnesium for episodic migraine</td><td>≥50% decrease in migraine frequency</td><td>137</td><td>1.3 (0.7 to 2.3)</td><td>0.08 (-0.09 to 0.26)</td><td>Low (inconsistenc imprecision)</td></tr></table> CI = confidence interval; NS = Not significant; ROB = risk of bias; SOE = strength of evidence Bold = significant effects of drugs on treatment response when 95% CI of attributable events per 1,000 treated do not include 0. Number needed to treat and number of attributable events were calculated for statistically significant differences. **Pharmakologische Prophylaxe vs. pharmakologische Kontrolle** Kein statistisch signifikanter Unterschied für Metoprolol vs. Propranolol **Nebenwirkungen:** Statistisch signifikant höhere Abbruchrate im Vergleich zu Placebo bei Topiramat, Propranolol, Amitriptylin. Kein statistisch signifkanter Unterschied der Abbruchrate im Vergleich zu Placebo bei Valproinsäure
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • For chronic migraine, onabotulinumtoxin A was more effective than placebo in reducing monthly chronic migraine attacks by ≥50 percent with inconsistent improvement in quality of life. • For episodic migraine, all approved drugs (topiramate, divalproex, propranolol, and timolol) were better than placebo in reducing monthly migraine frequency by ≥50 percent (clinical response). • Relative effect of drugs was moderate: drugs would result in clinical response in 200 to 400 patients per 1,000 treated. • Strength of evidence was low due to medium risk of bias and imprecise estimates. • Low-strength evidence from individual RCTs suggested a dose-responsive increase in migraine prevention with higher doses of onabotulinumtoxin A and topiramate (from 50 to100 mg with no additional benefits with 200 mg/day). Individual RCTs provided low-strength direct evidence about the comparative effectiveness of drugs and demonstrated few significant differences between drugs.
Shamliyan TA et al., 2013 [10]. Preventive pharmacologic	1. Fragestellung Weitere Analyse der Daten aus Shamliyan 2013 [11] Systematic literature review of the comparative effectiveness and tolerability of the available preventive medications for episodic

treatments for episodic migraine in adults.	migraine in adults in outpatient settings to inform treatment and policy decisions. The topic, research questions, and eligible interventions were nominated and posted for public comments on the Effective Healthcare website. We chose not to synthesize studies of the drug flunarizine (commonly used for adults in Europe) because the FDA has not approved it. Efficacy of non-pharmacologic preventive treatments and prevention of chronic migraine are beyond the scope of this paper.
	2. Methodik **Population**: community-dwelling adults with episodic migraine **Intervention**: preventive medications for episodic migraine. Nicht weiter deifniert **Komparator**: Nicht definiert **Endpunkte**: ≥50 % reduction in frequency of migraine attack from baseline, complete cessation of migraine attacks, migraine-related disability, and quality of life **Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): through May 20, 2012 **Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 215 RCTs, 76 non-RCTs (nicht in Analyse einbezogen): topiramate (9 RCTs), divalproex (3 RCTs), timolol (3 RCTs), and propranolol (4 RCTs), beta blockers metoprolol (4 RCTs), atenolol (1 RCT), nadolol (1 RCT), and acebutolol (1 RCT); angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril (1 RCT) and lisinopril (1 RCT); and angiotensin II receptor blocker candesartan (1 RCT) **Qualitätsbewertung der Studien**: We evaluated the risk of bias in individual studies of benefits and harms according to: (1) random allocation of subjects to the treatment groups; (2) masking the treatment status to the participants and investigators; (3) adequacy of allocation concealment; (4) adequacy of randomization as estimated based on similarity of the subjects in treatment groups by demographics and by frequency and severity of migraine; (5) planned and executed intention-to-treat principles; and 6) selective outcome reporting when compared with the articles' protocols (when available) and methods sections. We assumed a low risk of bias when RCTs met all risk of-bias criteria, a medium risk of bias if one criterion was not met, and a high risk of bias if two or more criteria were not met. We concluded an unknown risk of bias for studies with poorly reported risk-of-bias criteria.
	3. Ergebnisdarstellung More than half of the RCTs had a medium risk of bias

Enrolled patients were mostly overweight and had an average of five monthly migraine attacks with or without aura. Almost half of enrolled subjects were naïve to migraine-preventive drugs.

Efficacy for Prevention of Episodic Migraine

All approved drugs were better than placebo in reducing monthly migraine frequency by ≥50 % in individual patients (clinical response). Drugs would achieve a clinical response in 200 to 400 patients per 1,000 treated. We analyzed dose–response associations and found that an increase in target topiramate dose from 50 to 100 mg/day but not from 100 to 200 mg/ day resulted in a higher response rate (≥50 % reduction in monthly migraine frequency).

Migraine Prevention with Approved Pharmacologic Preventive Treatments vs. Placebo in Adults, Results from Randomized Controlled Clinical Trials (Random Effects Models)

Active drug	References	Sample	% with outcome with active drug [placebo]	Relative risk (95 % CI)
Antiepileptics				
Divalproex >50 % reduction on migraine frequency	**Pooled**[79,115,116]	**405**	**43.0 [23.3]**	**2.2 (1.1 to 4.2)**
	P value			**0.12**
	I squared			**0.52**
Topiramate on >50 % reduction on migraine frequency	**Pooled**[72,82,95,117–120]	**1422**	**49.6 [25.1]**	**2.0 (1.5 to 2.7)**
	P value			**0.04**
	I squared			**0.56**
Topiramate on >50 % reduction on migraine days	**Pooled**[77,82,121]	**1145**	**42.2 [23.3]**	**1.7 (1.0 to 2.9)**
	P value			**0.01**
	I squared			**0.77**
Topiramate on ≥75 % reduction in migraine days	Pooled[82,121]	1086	22.3 [11.0]	1.9 (1.1 to 3.1)
	P value			0.12
	I squared			0.58
Beta-blockers				
Propranolol >50 % reduction on migraine frequency	**Pooled**[122–125]	**541**	**45.1 [22.3]**	**2.0 (1.5 to 2.7)**
	P value			**1.00**
	I squared			**0**
Timolol ≥50 % reduction in migraine frequency	**Pooled**[122,125,126]	**276**	**49.4 [23.3]**	**2.1 (1.5 to 3.1)**
	P value			**0.73**
	I squared			**0**
Beta-blockers				
Metoprolol	**Pooled**[130–133]	**225**	**39.9 [19.4]**	**2.0 (1.3 to 3.2)**
	P value			**0.42**
	I squared			**0**

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

We conclude that approved drugs and off-label angiotensin-

	inhibiting drugs (lisinopril, captopril, and candesartan) or off-label beta-blockers (metoprolol, acebutolol, atenolol, and nadolol) were effective in preventing episodic migraine in adults.

Leitlinien

Simpson DM et al., 2016 [13]. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology.	Leitlinie der American Academy of Neurology
	Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Literatursuche in MEDLINE, Psyc-INFO, CINAHL und Panel Diskussion – Update Recherche zu einer LL aus dem Jahr 2008 – Suchzeitraum: 2007 - 2015 – Alle Aussagen mit Literaturstellen verknüpft – Evidenz bei >20% Dropoutrate wird herabgestuft – Leitlinie der Evidenzstufe S2e (AWMF) LoE und GoR siehe Silberstein SD et al., 2012 [12]
	Empfehlungen **Chronic migraine** The 2008 guideline found inconsistent results from 4 Class II studies comparing onaBoNT-A with placebo, resulting in insufficient evidence to support or refute a benefit of BoNT for treatment of CM.3 Comparison of BoNT with placebo. Two Class I placebo-controlled studies12,13, published since the 2008 guideline met inclusion criteria. In one study, onaBoNT-A was ineffective for changes from baseline for total headache episodes but was effective for the secondary endpoint of change in frequency of total headache days/28 days (mean intergroup difference 21.4 days, 95% CI 22.4 to 20.40). In the second study, onaBoNT-A was effective for reducing total headache days/28 days from baseline to weeks 21–24 post-treatment. Nine fewer headache days were seen in the BoNT-A group, with 6.7 in the placebo group (p, 0.001). In both studies the placebo response was high. Several follow-up reports describing pooled analyses of both Class I studies have been published. One Class I follow-up report14 described significant reduction in headache impact and improvement in health-related QOL after 24 weeks of double-blind treatment (proportion of patients with severe Headache Impact Test scores 67.6% of patients given BoNT vs 78.2% of patients given placebo, p , 0.001). Comparison of BoNT with other headache preventive treatments. One Class III study15 demonstrated similar efficacy for onaBoNT-A and topiramate in CM. No other studies comparing oral preventive medications with BoNT injections met inclusion criteria. There also are no studies comparing different BoNT serotypes in headache. AEs of onaBoNT-A included neck pain and muscle weakness. Conclusions. OnaBoNT-A is established as safe and effective for reducing the number of headache days in CM (2 Class I studies) and probably effective for improving health-related QOL (1 Class I study). There is insufficient evidence to compare the effectiveness of BoNT with that of oral prophylactic topiramate. No Class I or II studies of

	other formulations of BoNT in CM have been published. **Recommendations:** OnaBoNT-A should be offered as a treatment option to patients with CM to increase the number of headache-free days (Level A) and should be considered to reduce headache impact on health-related QOL (Level B). Clinical context. Although the reduction of headache days with onaBoNT-A was statistically superior to placebo in 2 Class I studies, the magnitude of the difference is small (1.7 and 2.3). Naumann M, So Y, Argoff CE, et al; for the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: botulinum toxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70:1707–1714. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010;30:793-803. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010;30:804-814. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. Neurology 2011;77;1465-1472. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. Headache 2011;51: 21-32. **Episodic migraine** The 2008 guideline conclusion,3 based on 2 Class I and 2 Class II studies, indicates onaBoNT-A injection is probably ineffective for treatment of EM. One Class I study16 published since the 2008 guideline compared onaBoNT-A at doses of 75 U, 150 U, and 225 U with placebo, using 3 treatment cycles 3 months apart. OnaBoNT-A was ineffective for reducing migraine frequency from baseline to day 180. Conclusion. OnaBoNT-A is ineffective for the treatment of EM (3 Class I studies, 2 from the 2008 report). **Recommendation:** OnaBoNT-A should not be offered as a treatment for EM (Level A). Relja M, Poole AC, Schoenen J, Pascual J, Lei X, Thompson C;

<table>
<tr><td></td><td>European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. Cephalalgia 2007;27:492-503.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">National Clinical Guideline Centre (NCGC), 2012 [9].

Headaches: Diagnosis and management of headaches in young people and adults

NICE Clinical Guideline; Band 150

Last update: 2015</td><td>Vielfältige Fragestellungen zur Kopfscherzdiagnostik und –behandlung; hier relevant:

<table>
<tr><th>Chapter</th><th>Review questions</th><th>Outcomes</th></tr>
<tr><td>Management:

Prophylactic</td><td>In migraine with or without aura and chronic migraine, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for</td><td>• Change in patient-reported headache days, frequency and intensity</td></tr>
<tr><td>pharmacological treatment of migraine</td><td>prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARBs), antidepressants (SNRIs, SSRIs, tricyclics), beta blockers, calcium channel blockers, antiepileptics and other serotonergic modulators?</td><td>• Responder rate
• Functional health status and health-related quality of life Headache specific quality of life
• Resource use
• Use of acute pharmacological treatment
• Incidence of serious adverse events.</td></tr>
</table>

Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence</td></tr>
<tr><td>Methodik

A multidisciplinary Guideline Development Group (GDG) comprising professional group members and consumer representatives of the main stakeholders developed this guideline (see section on Guideline Development Group Membership and acknowledgements). The National Institute for Health and Clinical Excellence funds the National Clinical Guideline Centre (NCGC) and thus supported the development of this guideline.

The group met every 5-6 weeks during the development of the guideline. At the start of the guideline development process all GDG members declared interests including consultancies, fee-paid work, share-holdings, fellowships and support from the healthcare industry. At all subsequent GDG meetings, members declared arising conflicts of interest, which were also recorded (Appendix B).

Staff from the NCGC provided methodological support and guidance for the development process. The team working on the guideline included a project manager, systematic reviewers, health economists and information scientists. They undertook systematic searches of the literature, appraised the evidence, conducted meta-analysis and cost effectiveness analysis where appropriate and drafted the guideline in collaboration with the GDG.

Literatursuche bis 03/2012

GoR:</td></tr>
</table>

After results were pooled, the overall quality of evidence for each outcome was considered. The following procedure was adopted when using GRADE:

1. A quality rating was assigned, based on the study design. RCTs start HIGH and observational studies as LOW, uncontrolled case series as LOW or VERY LOW.
2. The rating was then downgraded for the specified criteria: Study limitations, inconsistency, indirectness, imprecision and reporting bias. These criteria are detailed below. Observational studies were upgraded if there was: a large magnitude of effect, dose-response gradient, and if all plausible confounding would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results showed no effect. Each quality element considered to have 'serious' or 'very serious' risk of bias were rated down -1 or -2 points respectively.
3. The downgraded/upgraded marks were then summed and the overall quality rating was revised. For example, all RCTs started as HIGH and the overall quality became MODERATE, LOW or VERY LOW if 1, 2 or 3 points were deducted respectively.

Empfehlungen

Fragestellung: In people with migraine with or without aura, what is the clinical evidence and cost-effectiveness for prophylactic pharmacological treatment with: ACE inhibitors and ARBs; antidepressants; beta blockers; calcium channel blockers; antiepileptics; and other serotonergic modulators?

Recommendations	**Offer topiramate[hh] or propranolol for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. Advise women and girls of childbearing potential that topiramate is associated with a risk of fetal malformations and can impair the effectiveness of hormonal contraceptives. Ensure they are offered suitable contraception.** **If both topiramate[hh] and propranolol are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5–8 weeks or gabapentin[ii] (up to 1200 mg per day) according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events.**

Topiramat

- Six studies with 1886 people with migraine showed that topiramate is more clinically effective than placebo at increasing responder rate at 26 week follow-up. [Low quality].
- Six studies with 2058 people with migraine showed that topiramate is more effective than placebo in reducing migraine days at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important. [Moderate quality].

	• Four studies with 1345 people with migraine suggested that topiramate may be more effective than placebo in reducing migraine frequency at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important, and there is considerable uncertainty. [Low quality]. • One study with 107 people with migraine showed that there is no difference between topiramate and placebo in reducing migraine intensity at 26 week follow-up. [High quality]. • Two studies with 713 people with migraine suggested that topiramate may be more effective than placebo in reducing MIDAS score at 26 week follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Moderate quality]. • Two studies with 713 people with migraine suggested that fewer adverse events occur with topiramate than placebo, but there is considerable uncertainty. [Low quality]. • Four studies with 1497 people with migraine showed that topiramate is more effective than placebo in reducing the use of acute medication at 26 week follow-up, but the effect size is too small to be clinically important. [Low quality]. • No studies reported outcome data for functional health status or resource use. **Divalproex** • One study with 305 people with migraine showed that there is no difference between divalproex and placebo in reducing the mean number of migraine days per month when assessed at 12 weeks follow-up. [Low quality]. • One study with 305 people with migraine showed that there is no difference between divalproex and placebo in reducing the mean number of migraines per month when assessed at 12 weeks follow-up. [Low quality]. • Three studies with 588 people with migraine suggested that divalproex may be more clinically effective than placebo at increasing responder rate in people with migraine when assessed at 12 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Very low quality]. • One study with 239 people with migraine suggested that fewer serious adverse events occur with divalproex than placebo when assessed at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Very low quality]. • No studies reported outcome data for change in patient-reported migraine intensity, functional health status and health-related quality of life, resource use or use of acute pharmacological treatment.

	Topiramate vs sodium valproate • One study with 76 people suggested that there is no difference between topiramate and sodium valproate in reducing migraine severity at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Low quality]. • One study with 76 people suggested that topiramate may be more clinically effective than sodium valproate in reducing migraine severity at 12 weeks follow-up, but there is considerable uncertainty. [Low quality]. • No studies reported outcome data for responder rate, change in patient-reported migraine days, functional health status and health-related quality of life, resource use, use of acute pharmacological treatment or incidence of serious adverse events. **Beta-Blockers / Propranolol** • One study with 290 people with migraine suggested that beta blockers may be more clinically effective than placebo at improving responder rate at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality] • In one study with 108 people with migraine there is too much uncertainty to determine whether there is a difference between beta blocker and placebo in responder rate at 10 months follow-up. [Low quality]. • One study with 290 people with migraine suggested that beta blockers may be more effective than placebo in reducing the number of migraine days at 26 weeks follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Low quality]. • One study with 108 people with migraine suggested that beta blockers may be more effective than placebo in reducing the number of migraine days at 10 months follow-up, but the effect size is too small to be clinically important and there is some uncertainty. [Moderate quality]. • One study with 108 people with migraine suggested that there is no difference between beta blockers and placebo may in reducing the number of migraine days at 16 months follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality]. • Three studies with 590 people with migraine showed that beta blockers are more effective than placebo in reducing migraine frequency at 12 and 26 weeks follow-up. [Low quality]. • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in reducing migraine frequency at 10 months follow-up. [High quality]. • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in reducing migraine frequency at 16 months follow-up. [High quality].

	• One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in improving migraine specific quality of life (assessed by MSQL) at 10 months follow-up. [High quality]. • One study with 108 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and placebo in improving migraine specific quality of life (assessed by MSQL) at 16 months follow-up. [High quality]. • No studies reported outcome data for change in patient reported migraine intensity, resource use, use of acute pharmacological treatment or incidence of serious adverse events. **Topiramate vs beta blocker (propranolol)** • One study with 575 people with migraine suggested that there is no difference between beta blockers and topiramate at increasing responder rate at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Low quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing the number of migraine days at 26 weeks follow-up, but there is some uncertainty. [Moderate quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing migraine frequency at 26 weeks follow-up. [Moderate quality]. • One study with 575 people with migraine showed that there is no difference between beta blockers and topiramate in reducing the use of rescue medication at 26 weeks follow-up. [Moderate quality]. • No studies reported outcome data for change in patient reported migraine intensity, functional health status or health-related quality of life, resource use or incidence of serious adverse events. **Prophylactic treatment** • 1.3.16 Discuss the benefits and risks of prophylactic treatment for migraine with the person, taking into account the person's preference, comorbidities, risk of adverse events and the impact of the headache on their quality of life. **[2012]** • 1.3.17 Offer topiramate or propranolol [12] for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. Advise women and girls of childbearing potential that topiramate is associated with a risk of fetal malformations and can impair the effectiveness of hormonal contraceptives. Ensure they are offered suitable contraception if needed. **[2015]** • 1.3.18 Consider amitriptyline [13] for the prophylactic treatment of migraine according to the person's preference, comorbidities and

	risk of adverse events. **[new 2015]** • 1.3.19 Do not offer gabapentin for the prophylactic treatment of migraine. **[new 2015]** • 1.3.20 If both topiramate and propranolol [12] are unsuitable or ineffective, consider a course of up to 10 sessions of acupuncture over 5–8 weeks according to the person's preference, comorbidities and risk of adverse events. **[2012, amended 2015]** • 1.3.21 For people who are already having treatment with another form of prophylaxis and whose migraine is well controlled, continue the current treatment as required. **[2012, amended 2015]** • 1.3.22 Review the need for continuing migraine prophylaxis 6 months after the start of prophylactic treatment. **[2012]** • 1.3.23 Advise people with migraine that riboflavin (400 mg[14] once a day) may be effective in reducing migraine frequency and intensity for some people. **[2012]**

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 04.01.2018

#	**Suchfrage**
1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees
2	migrain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2013 to 2018, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 04.01.2018

#	**Suchfrage**
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	migrain*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
5	(#4) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/01/04"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.01.2018

#	Suchfrage
1	migraine disorders[MeSH Terms]
2	headache disorders, primary[MeSH Major Topic]
3	migrain*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
6	(#5) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/01/04"[PDAT])

Literatur

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use); Teil A Ziffer V; Valporinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter; letzte Änderung in Kraft getreten am: 07.12.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-471/AM-RL-VI-Off-label-2017-12-07.pdf.

2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer V, Valporinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 27. November 2015 ; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 25.02.2016 B1); in Kraft getreten am 26.02.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2399/2015-11-27_AM-RL-VI_Valproinsaeure-Migraene_BAnz.pdf.

3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 16. September 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2181/2010-09-16_AM-RL-VI_Valproinsaeure_ZD.pdf.

4. **He A, Song D, Zhang L, Li C.** Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. J Headache Pain 2017;18(1):26.

5. **Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al.** A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One 2015;10(7):e0130733.

6. **Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC.** Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(6):Cd010610. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010610/abstract.

7. **Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC.** Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(6):Cd010611. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010611/abstract.

8. **Mulleners WM, McCrory DC, Linde M.** Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. Cephalalgia 2015;35(1):51-62.

9. **National Clinical Guideline Centre (NCGC).** Headaches: diagnosis and management of headaches in young people and adults; last updated November 2015 [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2012. [Zugriff: 08.01.2018]. (Clinical Guideline; Band 150). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/cg150/evidence/full-guideline-188258221.

10. **Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al.** Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. J Gen Intern Med 2013;28(9):1225-1237.

11. **Shamliyan TA, Kane RL, Taylor FR.** Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2013. [Zugriff: 08.01.2018]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138287/pdf/Bookshelf_NBK138287.pdf.

12. **Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E.** Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012;78(17):1337-1345.

13. **Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al.** Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016;86(19):1818-1826.

14. **Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD.** Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. Medicine (Baltimore) 2017;96(22):e6989.