

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Galcanezumab (Emgality<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.04.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
eCRF	electronic Case Report Form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMB	Galcanezumab
Ig	Immunglobulin
IPD	Individual Patient Data (Individualdaten)
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal Important Difference
MSQ	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen)
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	relatives Risiko
SE	Standard Error (Standardfehler)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lilly Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

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

<b>Name:</b>	Dr. Anne Röhrig
<b>Position:</b>	Market Access Strategy Manager, Corporate Affairs
<b>Adresse:</b>	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 6172 273 2514
<b>Fax:</b>	+49 6172 273 2358
<b>E-Mail:</b>	roehrig_anne@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Eli Lilly Nederland B.V.
<b>Anschrift:</b>	Papendorpseweg 83 3528, BJ Utrecht Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Galcanezumab
<b>Handelsname:</b>	Emgality®
<b>ATC-Code:</b>	N02CX08

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

Galcanezumab ist der erste zugelassene, gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) gerichtete Antikörper, welcher ein neuartiges Wirkprinzip zur Migräne-Prophylaxe aufweist.

Dieser neue therapeutische Ansatz einer zielgerichteten Inhibition eines für die Pathophysiologie der Migräne wichtigen Botenstoffs wurde spezifisch in der vorliegenden Indikation entwickelt.

Bei Galcanezumab handelt sich um einen rekombinanten, monoklonalen, humanisierten IgG4 Antikörper, der CGRP bindet und neutralisiert, ohne den zugehörigen CGRP-Rezeptor zu blockieren. Er weist eine hohe Affinität und hohe Spezifität für CGRP auf.

Als Neuromodulator und potenter Vasodilatator spielt CGRP u.a. eine wichtige Rolle im Schmerz- und neurogenen Entzündungsgeschehen, in der zerebralen und peripheren Blutzirkulation und in kardiovaskulären Prozessen. Die Bedeutung von CGRP für die Pathophysiologie der Migräne wird durch zahlreiche experimentelle und klinische Befunde gestützt. Es wurde z.B. beobachtet, dass während einer Migräne-Attacke der CGRP-Spiegel im Jugularvenenblut von Patienten erhöht ist. Außerdem kann die intravenöse Infusion von rekombinanten, humanen CGRP Migräne-ähnliche Attacken bei Migräne-Patienten auslösen.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die herkömmlich verfügbaren Arzneimittel für die Migräne-Prophylaxe sind zumeist niedermolekulare Substanzen, die entweder - wie im Fall von Amitriptylin, Topiramaten, Valproinsäure und Flunarizin - eine pleiotrope Wirkung auf unterschiedliche Ionenkanäle und Neurotransmitter-Rezeptoren ausüben, oder - wie im Fall der Antihypertensiva - primär über die Modulation des Blutflusses wirken. Für Patienten mit chronischer Migräne steht zusätzlich Botulinum-Toxin als Prophylaxe zur Verfügung. Im Gegensatz zu Galcanezumab wurde keines der Arzneimittel ursprünglich in der Indikation der Migräne-Prophylaxe entwickelt.

Der ebenfalls für die Migräne-Prophylaxe zugelassene Antikörper Erenumab bindet im Unterschied zu Galcanezumab nicht an CGRP, sondern an den zugehörigen Rezeptor.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.	14.11.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<p><b>Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat</b></p> <p>Unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation A - Fragestellung A)</p> <p>Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation B - Fragestellung B)</p> <p>Patienten, die auf keine der für Fragestellung A und B festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation C - Fragestellung C)<sup>d</sup></p>	<p>Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin</p> <p>Valproinsäure<sup>b</sup> oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A<sup>c</sup></p> <p>BSC</p>
<p>BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen für die Migräne-Prophylaxe zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.</p> <p>c: Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne.</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

d: Gemäß G-BA kann im Rahmen einer Studie BSC (Placebo) als ZVT infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramat (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva).

BSC ist eine patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung (insbesondere Akuttherapie) zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. In Studien wird diese zwecks Verblindung im Kontrollarm mit Placebo kombiniert.

Fettgedruckt ist das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung.

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

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde die Zielpopulation in drei Teilpopulationen mit den zugehörigen Fragestellungen aufgeteilt (siehe Tabelle 1-7).

**Teilpopulation A - Fragestellung A**

Für unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, wurden gemäß G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin als ZVT bestimmt.

**Teilpopulation B - Fragestellung B**

Für Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen), also Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramat (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva), angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, legte der G-BA Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A als ZVT fest.

**Teilpopulation C - Fragestellung C**

Für Patienten, welche zuvor auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen), also Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramat (Antikonvulsiva), Amitriptylin (Antidepressiva), Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A, angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, legte der G-BA Best Supportive Care (BSC) als ZVT fest.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Allerdings kommt gemäß G-BA im Rahmen einer Studie BSC als ZVT auch dann infrage, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei der folgenden prophylaktischen Medikationen (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramamat (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva). Der G-BA begründet dies mit dem Hinweis, dass in der Behandlungssituation der Migräne-Prophylaxe zwar idealerweise die verschiedenen 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.

Zur Beantwortung von Fragestellung A und B in der jeweiligen Teilpopulation A bzw. B lagen keine direkt vergleichenden Studien ggü. einer der festgelegten ZVT vor; indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden.

Zur Beantwortung von Fragestellung C in der Teilpopulation C folgte der pU mit der Wahl von BSC der Festlegung des G-BA, wobei in den Studien in den jeweiligen Kontrollarmen BSC mit Placebo zwecks Verblindung kombiniert wurde.

Für die bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Modul 1 vereinfachend die Beschreibung Galcanezumab vs. BSC verwendet.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Galcanezumab gilt mit der Zulassung durch die Europäische Kommission für die Patienten aller drei Teilpopulationen A bis C als anerkannt.

### Fragestellung A und B

Für die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab in der Teilpopulation A und B lagen jeweils keine direkt vergleichende RCT vor; indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden.

### Fragestellung C

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab in der Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt (Teilpopulation C), basiert auf den pivotalen Phase 3 Studien EVOLVE-1, -2 und REGAIN.

Bei den Studien handelt es sich jeweils um multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte RCT mit BSC als patienten-individuell optimierte, unterstützende Therapie. In den Studien wurden Patienten mit episodischer (EVOLVE-1 und -2 Studien) oder chronischer Migräne (REGAIN Studie) eingeschlossen. EVOLVE-1 und -2 wurden als Schwesterstudien mit derselben Fragestellung und identischem Studiendesign konzipiert und wurden daher ausgehend von Individualdaten (IPD) meta-analytisch zusammengefasst (EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Intention-to-Treat (ITT) Population der jeweiligen Studien wurde für die frühe Nutzenbewertung angepasst, um die Anforderungen des G-BA gemäß Fragestellung C zu erfüllen (ITT bzw. Safety Population C). Hierzu wurden anhand der electronic Case Report Form (eCRF) solche Patienten in der jeweiligen ITT Population identifiziert und in die vorliegende Auswertung eingeschlossen, die auf mindestens zwei der folgenden Migräne-Prophylaxen (Wirkstoffklassen) nicht oder nur unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramaten (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva). Außerdem wurden nur Patienten in der Auswertung berücksichtigt, welche die zulassungskonforme Dosierung von Galcanezumab, also 120 mg pro Monat (mit einer einmaligen Anfangsdosis von 240 mg), erhielten.

Eine Therapie mit BSC erhielten die Patienten bei Bedarf in allen Behandlungsarmen, und sie umfasste Schmerzmittel, Triptane sowie Anti-Emetika. Außerdem konnten die Patienten nicht-medikamentöse Maßnahmen anwenden.

Auf der Nutzenableitung basierende, patientenrelevante Endpunkte wurden mittels folgender Instrumente bzw. Variablen erhoben: Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage und -stunden, Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Aura, mit Übelkeit und/oder Erbrechen, mit Photophobie und Phonophobie, mit prodromalen Symptomen und mit Akutmedikation, Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage und der mittelgradigen bis schweren monatlichen Kopfschmerztage, Patient Global Impression – Severity Score (PGI-S), Patient Global Impression – Improvement Score (PGI-I), Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) v2.1 Total Score (sowie Scores der MSQ-Domänen) und Sicherheitsvariablen.

Der medizinische Zusatznutzen von Galcanezumab gemäß Fragestellung C wurde gemeinsam über die EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien abgeleitet.

### ***Mortalität***

*EVOLVE-1, -2 und REGAIN, Safety Population C (episodische Migräne und chronische Migräne)*

In allen drei Studien traten keine Todesfälle auf.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Morbidität**

Die folgende Tabelle fasst die klinisch relevanten und statistisch signifikanten Ergebnisse aus EVOLVE-1, -2 und REGAIN hinsichtlich der Endpunkte zur Morbidität in der ITT Population C zusammen.

<b>Studie</b> Endpunkt	<b>Galcanezumab vs. BSC</b> Effektschätzer [95% KI]; p-Wert
<b>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse</b>	
≥ 50% Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage <sup>a</sup>	RR: 4,28 [3,03; 6,04]; < 0,001
≥ 75% Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage <sup>a</sup>	RR: 9,78 [4,97; 19,24]; < 0,001
100% Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage <sup>a</sup>	RR: 10,06 [3,58; 28,29]; < 0,001
<b>REGAIN</b>	
≥ 30% Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage <sup>a</sup>	RR: 2,55 [2,11; 3,08]; < 0,001
≥ 50% Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage <sup>a</sup>	RR: 4,17 [3,15; 5,51]; < 0,001
≥ 75% Reduktion monatlicher Migränekopfschmerztage <sup>a</sup>	RR: 3,82 [2,00; 7,28]; < 0,001
<b>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse</b>	
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden <sup>a</sup>	Differenz Δ: -27,63 [-40,80; -14,46]; < 0,001 Hedges' g: -0,90 [-1,38; -0,42]
<b>REGAIN</b>	
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden <sup>a</sup>	Differenz Δ: -55,59 [-77,09; -34,08]; < 0,001 Hedges' g: -0,98 [-1,37; -0,59]
<b>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse</b>	
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation <sup>a</sup>	Differenz Δ: -3,04 [-4,72; -1,36]; < 0,001 Hedges' g: -0,78 [-1,25; -0,30]
<b>REGAIN</b>	
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation <sup>a</sup>	Differenz Δ: -5,58 [-7,41; -3,75]; < 0,001 Hedges' g: -1,16 [-1,56; -0,76]
<b>REGAIN</b>	
Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Photophobie und Phonophobie <sup>a</sup>	Differenz Δ: -3,62 [-5,46; -1,78]; < 0,001 Hedges' g: -0,74 [-1,13; -0,36]
<b>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse</b>	
≥ 50% Reduktion monatlicher Kopfschmerztage <sup>a</sup>	RR: 3,18 [2,21; 4,57]; < 0,001
<b>REGAIN</b>	
≥ 50% Reduktion monatlicher Kopfschmerztage <sup>a</sup>	RR: 4,00 [2,94; 5,45]; < 0,001



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Studie</b>	<b>Galcanezumab vs. BSC</b>
Endpunkt	Effektschätzer [95% KI]; p-Wert
<b>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse</b>	
≥ 50% Reduktion monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerzstage <sup>a</sup>	RR: 2,92 [2,20; 3,87]; < 0,001
<b>REGAIN</b>	
≥ 50% Reduktion monatlicher mittelgradiger bis schwerer Kopfschmerzstage <sup>a</sup>	RR: 3,50 [2,71; 4,52]; < 0,001
<b>EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse</b>	
PGI-I Score <sup>a</sup>	Differenz Δ: -1,33 [-1,79; -0,87]; < 0,001 Hedges' g: -1,23 [-1,73; -0,73]
<b>REGAIN</b>	
PGI-I Score <sup>a</sup>	Differenz Δ: -0,69 [-1,03; -0,35]; < 0,001 Hedges' g: -0,78 [-1,17; -0,39]
BSC: Best Supportive Care; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; RR: relatives Risiko.	
a: In EVOLVE-1 und -2 Mittelung über Monat 1-6, in REGAIN Mittelung über Monat 1-3.	

Unter Galcanezumab zeigten sich durchgehend höhere Ansprechraten hinsichtlich einer klinisch relevanten Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage und Kopfschmerzstage als unter BSC. Zudem war die Anwendung von Akutmedikationen zur Behandlung von Migränen bei Patienten, die Galcanezumab erhielten, geringer als bei Patienten unter BSC. Patienten mit chronischer Migräne zeigten unter Galcanezumab des Weiteren weniger Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie ggü. Baseline als Patienten unter BSC. Insgesamt nahmen Patienten unter Galcanezumab eine stärkere Verbesserung der Migräne-Erkrankung wahr als unter BSC (ermittelt anhand des PGI-I).

Im Detail waren die Ergebnisse wie folgt:

*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse, ITT Population C (episodische Migräne)*

In der EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse zeigte sich unter Galcanezumab ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um ≥ 50%, ≥ 75% und 100% als unter BSC, jeweils gemittelt über Monat 1-6 (≥ 50% Reduktion: 60,88% vs. 14,22% [relatives Risiko; RR = 4,28]; ≥ 75% Reduktion: 38,16% vs. 3,90% [RR = 9,78]; 100% Reduktion: 17,64% vs. 1,75% [RR = 10,06], jeweils p < 0,001).

Entsprechend nahmen die mittleren (Standardfehler; SE) monatlichen Migränekopfschmerzstunden über Monat 1-6 ggü. Baseline unter Galcanezumab statistisch signifikant stärker ab als unter BSC (-28,59 [5,29] vs. -0,96 [4,88]) mit einer Differenz Δ zwischen den Behandlungsarmen von -27,63 (p < 0,001).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch die mittlere (SE) Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation über Monat 1-6 ggü. Baseline war unter Galcanezumab statistisch signifikant größer als unter BSC (-3,40 [0,67] vs. -0,36 [0,62]; Differenz  $\Delta = -3,04$ ;  $p < 0,001$ ).

Über Monat 1-6 war der mittlere Anteil von Patienten mit einer  $\geq 50\%$  Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage sowie der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage unter Galcanezumab jeweils statistisch signifikant größer als unter BSC (44,61% vs. 14,03% [RR = 3,18] bzw. 60,86% vs. 20,84% [RR = 2,92]; jeweils  $p < 0,001$ ).

Der mittlere (SE) PGI-I Score über Monat 1-6 war unter Galcanezumab statistisch signifikant niedriger unter BSC (2,31 [0,19] vs. 3,64 [0,17]) mit einer Differenz  $\Delta = -1,33$  ( $p < 0,001$ ), indikativ für eine stärker vom Patienten empfundene Verbesserung der Erkrankung unter Galcanezumab als unter BSC.

*REGAIN, ITT Population C (chronische Migräne)*

Auch bei Patienten mit chronischer Migräne zeigte Galcanezumab über eine Reihe von Endpunkten zur Morbidität statistisch signifikante Vorteile ggü. BSC.

Statistisch signifikante Vorteile von Galcanezumab ggü. BSC ergaben sich hinsichtlich der Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage um  $\geq 30\%$ ,  $\geq 50\%$  und  $\geq 75\%$  gemittelt über Monat 1-3 ( $\geq 30\%$  Reduktion: 55,56% vs. 21,82% [RR = 2,55];  $\geq 50\%$  Reduktion: 41,67% vs. 10,00% [RR = 4,17];  $\geq 75\%$  Reduktion: 9,26% vs. 2,42% [RR = 3,82]; jeweils  $p < 0,001$ ).

Damit einhergehend verringerten sich die mittleren (SE) monatlichen Migränekopfschmerzstunden über Monat 1-3 ggü. Baseline unter Galcanezumab statistisch signifikant stärker als unter BSC (-67,05 [9,44] vs. -11,47 [5,40]; Differenz  $\Delta = -55,59$ ;  $p < 0,001$ ).

Die mittlere (SE) Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation betrug -7,19 (0,80) unter Galcanezumab und -1,61 (0,46) unter BSC; der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Galcanezumab (Differenz  $\Delta = -5,58$ ;  $p < 0,001$ ). Auch die mittleren (SE) monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie waren ggü. Baseline unter Galcanezumab statistisch signifikant stärker verringert als unter BSC (-4,95 [0,81] vs. -1,32 [0,46]; Differenz  $\Delta = -3,62$ ;  $p < 0,001$ ).

Über Monat 1-3 war der mittlere Anteil von Patienten mit einer  $\geq 50\%$  Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage sowie der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage unter Galcanezumab jeweils statistisch signifikant größer als unter BSC (35,19% vs. 8,79% [RR = 4,00] bzw. 43,52% vs. 12,42% [RR = 3,50]; jeweils  $p < 0,001$ ).

Der mittlere (SE) PGI-I Score über Monat 1-3 war unter Galcanezumab statistisch signifikant niedriger als unter BSC (2,92 [0,15] vs. 3,62 [0,09]) mit einer Differenz  $\Delta = -0,69$  ( $p < 0,001$ ), indikativ für eine stärker wahrgenommene Verbesserung der Erkrankung unter Galcanezumab.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die folgende Tabelle fasst die klinisch relevanten und statistisch signifikanten Ergebnisse aus EVOLVE-2 und REGAIN hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ITT Population C zusammen.

Studie	Galcanezumab vs. BSC	
Endpunkt	Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	
<b>EVOLVE-2<sup>a, b</sup></b>		
MSQ Role Function-Restrictive Domain	Verbesserung um MID $\geq$ 25,0	RR: 2,83 [1,74; 4,60]; < 0,001
MSQ Role Function-Preventive Domain	Verbesserung um MID $\geq$ 8,3	RR: 1,41 [1,07; 1,84]; 0,014
<b>REGAIN<sup>a</sup></b>		
MSQ Role Function-Preventive Domain	Verbesserung um MID $\geq$ 8,3	RR: 1,39 [1,00; 1,92] <sup>c</sup> ; 0,048
<p>BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); RR: relatives Risiko.</p> <p>a: In der EVOLVE-2 Studie Mittelung über Monat 4-6, in der REGAIN Studie zu Monat 3.</p> <p>b: Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse aus EVOLVE-1 und -2 hinsichtlich der MSQ-basierten Endpunkte, wurden für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens nur die Ergebnisse der EVOLVE-2 Studie herangezogen.</p> <p>c: Die untere Grenze des 95% KI liegt über 1,00 (95% KI [1,002; 1,924]), somit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (siehe folgende Tabelle).</p>		

Zusammenfassend zeigte sich ein klinisch relevanter Vorteil bzgl. der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Galcanezumab im Vergleich zu BSC.

Bei Patienten mit episodischer Migräne wurde unter Galcanezumab eine höhere Ansprechrate hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung der krankheitsbedingten Einschränkung in verschiedenen Lebensbereichen (d.h. Alltagsaktivitäten, Arbeit, Umgang mit Familie und Freunden, Konzentrationsfähigkeit) beobachtet als unter BSC. Zudem erreichte ein größerer Anteil von Patienten mit episodischer und chronischer Migräne unter Galcanezumab eine klinisch relevante Verbesserung hinsichtlich der Migräne-bedingten Verhinderung an sozialen und Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung von Arbeit im Vergleich zu BSC.

Im Detail waren die Ergebnisse wie folgt:

*EVOLVE-2, ITT Population C (episodische Migräne)*

In der EVOLVE-2 Studie zeigte sich über Monat 4-6 unter Galcanezumab ein statistisch signifikant größerer mittlerer Anteil von Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores um  $\geq$  25,0 als unter BSC (58,02% vs. 20,51% [RR = 2,83]; p < 0,001). Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab wurde ebenfalls hinsichtlich der Verbesserung des Role Function-Preventive Domain Scores um  $\geq$  8,3 festgestellt (70,37% vs. 50,00% [RR = 1,41]; p = 0,014).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezüglich der Verbesserung des Emotional-Function Domain Scores zeigte sich ein numerischer Vorteil für Galcanezumab im Vergleich zu BSC.

*REGAIN, ITT Population C (chronische Migräne)*

Ein statistisch signifikanter Vorteil von Galcanezumab ggü. BSC ergab sich für die Verbesserung des Role Function-Preventive Domain Scores um  $\geq 8,3$  zu Monat 3 (64,71% vs. 46,60% [RR = 1,39]; p = 0,048).

Bezüglich der Verbesserung des Role Function-Restrictive Domain und Emotional-Function Domain Scores zeigte sich ein numerischer Vorteil für Galcanezumab im Vergleich zu BSC.

**Sicherheit**

Generell waren die beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) vorübergehender Natur und leichter bis mittelgradiger Ausprägung.

*EVOLVE-1/-2 IPD-Meta-Analyse, Safety Population C (episodische Migräne)*

In der Safety Population C brach keiner der Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab. Des Weiteren trat in dieser Analysepopulation unter Galcanezumab kein schwerwiegendes UE (SUE) auf (ein Patient [3,6%] in der EVOLVE-2 Studie hatte ein SUE unter BSC).

Für die Mehrzahl der UE von besonderem Interesse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (nach Systemorganklasse [SOC]) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Galcanezumab beobachtet (35,3% vs. 10,5% [RR = 3,36]; p = 0,025). Überwiegend waren die Ereignisse leichter Ausprägung und beinhalteten u.a. Verstopfung und Diarrhö.

*REGAIN, Safety Population C (chronische Migräne)*

Ein SUE wurde bei einem Patienten (2,8%) unter Galcanezumab und bei keinem Patienten unter BSC in der Safety Population C beobachtet. Ein Patient brach unter BSC und kein Patient unter Galcanezumab die Behandlung wegen eines UE ab.

Für den überwiegenden Teil der UE von besonderem Interesse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nach SOC zeigten sich bei 27,8% der Patienten unter Galcanezumab und bei 12,7% der Patienten unter BSC (RR = 2,18; 95% KI [1,06; 4,51]; p = 0,035). Auch der Anteil der Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums lag unter Galcanezumab statistisch signifikant höher als unter BSC (13,9% vs. 3,6%; RR = 3,82; 95% KI [1,07; 13,61]; p = 0,039). Der überwiegende Anteil dieser Ereignisse war von leichter Ausprägung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Zusammenfassung der Resultate zur Sicherheit aus EVOLVE-1, -2 und REGAIN*

In den EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien traten SUE unter Galcanezumab sehr selten auf (gepoolte Safety Populationen C aus EVOLVE-1, -2 und REGAIN: ein Patient mit SUE von insgesamt 218 Patienten). Die UE von besonderem Interesse waren zumeist leichter Ausprägung, vorübergehender Natur und führten generell nicht zum Abbruch der Therapie. In der klinischen Gesamtbetrachtung erwies sich das Sicherheitsprofil von Galcanezumab als günstig.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation A - Fragestellung A)	nein
	Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT <sup>c</sup> (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben, oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation B - Fragestellung B)	nein
	Patienten, die auf keine der für Fragestellung A und B festgelegten ZVT <sup>d</sup> (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation C - Fragestellung C)	ja
ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin. d: Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A.		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

**Fragestellung A und B**

Für die Beantwortung der Fragestellung A und B war keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens für die Teilpopulationen A bzw. B verfügbar.

**Fragestellung C**

Die drei Studien EVOLVE-1, -2 und REGAIN, welche zur Beantwortung der Fragestellung C herangezogen wurden, weisen eine hohe qualitative Ergebnissicherheit auf.

Die folgenden Ausführungen zur Ableitung des Zusatznutzens beziehen sich durchgehend auf Patienten gemäß Fragestellung C, also auf solche Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.

***Mortalität***

In den drei pivotalen Galcanezumab-Studien traten keine Todesfälle auf. Hinsichtlich der Gesamtmortalität ist kein Zusatznutzen von Galcanezumab ggü. der ZVT ableitbar.

***Morbidität***

Zu den Leitsymptomen der Migräne gehören die Migränekopfschmerzen und - insbesondere für Patienten mit einer chronischen Verlaufsform - auch Kopfschmerzen in ihrer Gesamtheit (einschließlich Migränekopfschmerzen, wahrscheinlicher Migränekopfschmerzen und Nicht-Migränekopfschmerzen). Gemäß Übereinkunft der Fachgesellschaften gilt eine Migräne-Prophylaxe dann als wirksam, wenn die Anzahl der Migränekopfschmerztag um  $\geq 50\%$  reduziert wird. Bei chronischer Migräne wird auch eine  $\geq 30\%$  Reduktion als klinisch relevant betrachtet.

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ergab die vorliegende Nutzenbewertung hinsichtlich der **Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerztag** und **Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztag** einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Galcanezumab ggü. BSC, da es sich hierbei um eine nachhaltige, deutliche und klinisch relevante Abschwächung ( $\geq 50\%$  und  $\geq 75\%$  Reduktion) bis hin zur zeitweisen Freiheit (100% Reduktion) eines schwerwiegenden Leitsymptoms der Migräne handelt.

In Übereinstimmung hiermit zeigte sich hinsichtlich der **Reduktion der monatlichen Kopfschmerztag** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und hinsichtlich der **Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden** ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Galcanezumab.

Oftmals werden die Migränekopfschmerzen von Übelkeit, aber auch von Erbrechen, Überempfindlichkeit ggü. Licht, Gerüchen und Geräuschen begleitet. Dies erzeugt bei den Patienten einen zusätzlichen, teils hohen Leidensdruck.

Für Patienten mit chronischer Migräne ergab sich hierbei ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** hinsichtlich der **Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Photophobie und Phonophobie**, da eine ggü. BSC klinisch relevante Abschwächung sehr belastender Begleitsymptome der Migräne erreicht wurde.

Zu Beginn bzw. im weiteren Verlauf einer Migräne-Attacke empfehlen die Leitlinien zur Linderung von Symptomen die Anwendung von Analgetika, Serotonin-5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (Triptanen) und Anti-Emetika. Das Risiko bei einer häufigen und längerfristigen Anwendung von Akutmedikamenten zur Schmerzreduktion besteht in der Entwicklung eines Medikamenten-Übergebrauchs, der selbst Kopfschmerzen induzieren sowie zu weiteren gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann. Eine Reduktion der Akutmedikation ist daher sowohl bei der episodischen, insbesondere aber auch bei der chronischen Migräne, ein wichtiges Behandlungsziel.

Hinsichtlich der **Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztag mit Akutmedikation** ergab die Nutzenbewertung einen **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine ggü. BSC klinisch relevante Verringerung der Anzahl an Tagen mit Akutmedikation zur Behandlung der Migränekopfschmerzen handelt.

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne zeigte sich schließlich ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Galcanezumab hinsichtlich der aus Patientensicht wahrgenommenen **Verbesserung der Migräne-Erkrankung** - ermittelt anhand des Patient Global Impression – Improvement Scores.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Patienten mit Migräne können eine erhebliche Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund der Erkrankung aufweisen. Die negativen Folgen der Erkrankung zeigen sich auf körperlicher und psychischer Ebene und wirken sich auf das soziale, Arbeits- und familiäre Umfeld der Patienten aus.

Der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene MSQ-Patientenfragebogen ist ein verlässliches und validiertes Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Migräne-Patienten. Er bildet hierbei die gesundheitsbezogene Lebensqualität mehrdimensional in drei verschiedenen Domänen ab.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für Patienten mit episodischer Migräne ergab sich hinsichtlich der Verbesserung im Role Function-Restrictive Domain Score ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, da es sich hierbei um eine ggü. der ZVT bisher nicht erreichte **Verbesserung der Migräne-bedingten Einschränkungen** in Alltagsaktivitäten, Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich Konzentrationsfähigkeit und Energie handelt.

Für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne ergab sich außerdem ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** hinsichtlich der Verbesserung im Role Function-Preventive Domain Score, da es sich hierbei um eine ggü. BSC moderate **Verbesserung der Migräne-bedingten Verhinderung** der Teilnahme an sozialen und Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung der Arbeit handelt.

***Sicherheit***

Im Allgemeinen vertrugen die Patienten die Therapie mit Galcanezumab gut.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Sicherheit zeigten sich keine Nachteile für die Behandlung mit Galcanezumab ggü. der Behandlung mit BSC hinsichtlich der UE jeglichen Schweregrads, SUE, Therapieabbrüche wegen UE und für die Mehrheit der UE von besonderem Interesse:

Über die EVOLVE-1, -2 und REGAIN Studien (Safety Population C) hatte unter Galcanezumab nur ein Patient ein SUE, keiner der Patienten brach die Galcanezumab-Behandlung aufgrund eines UE ab.

Hinsichtlich jeglicher UE sowie für die UE von besonderem Interesse, nämlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, ergab sich für Galcanezumab kein geringerer Nutzen ggü. BSC bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne.

Für Patienten mit episodischer Migräne ergab sich hinsichtlich der **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** formal ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**. Die beobachteten gastrointestinalen Beschwerden wiesen mehrheitlich einen leichten Schweregrad auf; sie sind reversibel und lassen sich im Bedarfsfall gut behandeln. Der erhebliche Zusatznutzen von Galcanezumab wird hierdurch nicht infrage gestellt.



**Gesamtfazit zum Zusatznutzen**

Für die Beantwortung der **Fragestellung A** und **B** war keine Evidenz verfügbar, somit gilt der **medizinische Zusatznutzen** als **nicht belegt**.

Für die Beantwortung der **Fragestellung C** ergibt sich in der **Gesamtschau** des auf Endpunktebene abgeleiteten medizinischen Zusatznutzens ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Galcanezumab ggü. BSC für Patienten mit episodischer und chronischer Migräne, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Es handelt sich bei diesem Patientenkollektiv um besonders schwer betroffene Patienten, da diese mit mehreren Migränetagen pro Monat bereits auf etliche herkömmliche Prophylaktika in der Vergangenheit ein Therapieversagen aufwiesen.

Der erhebliche Zusatznutzen von Galcanezumab ergibt sich aus der bislang nicht erreichten, deutlichen und klinisch relevanten Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die folgende Tabelle fasst die Ableitung des Zusatznutzens von Galcanezumab ggü. BSC bzgl. der patientenrelevanten, klinisch relevanten und statistisch signifikanten Endpunkte abschließend zusammen.

<b>Zielgröße</b> Endpunkt	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b> (Beleglage)
<b>Morbidität</b>	
Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b> (Beleg)
Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden	<b>Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</b> (Beleg)
Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation	<b>Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</b> (Beleg)
Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie	<b>Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</b> (Hinweis <sup>a</sup> )
Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b> (Beleg)
Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerzstage	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b> (Beleg)
Verbesserung der Migräne-Erkrankung (aus Patientensicht) ermittelt anhand des PGI-I	<b>Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</b> (Beleg)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Verbesserung der Migräne-bedingten Einschränkung (MSQ Role Function-Restrictive Domain Score mit MID $\geq$ 25,0)	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b> (Hinweis <sup>b</sup> )
Verbesserung der Migräne-bedingten Verhinderung (MSQ Role Function-Preventive Domain Score mit MID $\geq$ 8,3)	<b>Geringer Zusatznutzen</b> (Hinweis)
<b>Sicherheit</b>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (nach SOC)	<b>Geringerer Nutzen</b> (Hinweis <sup>b</sup> )
<p>MID: Minimal Important Difference; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 (Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen); PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse).</p> <p>a: Nur bei chronischer Migräne (REGAIN Studie).</p> <p>b: Nur bei episodischer Migräne (EVOLVE-1 bzw. -2 Studie).</p>	

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

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

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

Die Migräne ist eine neurologische, chronisch-verlaufende Erkrankung und gehört zu den häufigsten Kopfschmerzformen. Bei einem Teil der Patienten kann die Migräne ein schweres Ausmaß annehmen, vor allem dann, wenn sie mehrmals pro Monat auftritt.

Betroffene Patienten leiden unter mittelstarken bis starken Migräne-Attacken, die unbehandelt mehrere Stunden, aber auch mehrere Tage anhalten und erhebliche körperliche sowie psychische Einschränkungen zur Folge haben können. Die Migränekopfschmerzen werden zudem fast immer von Übelkeit, aber auch von Erbrechen, Überempfindlichkeit ggü. Licht, Gerüchen und Geräuschen begleitet. In der Folge können die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten erheblich beeinträchtigt sein.

Die Aufteilung der Zielpopulation in die drei Teilpopulationen und zugehörigen Fragestellungen entsprechend der Festlegung der ZVT sind in Abschnitt 1.4 beschrieben.

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

Herkömmliche Arzneimittel wurden ursprünglich nicht für die Migräne-Prophylaxe entwickelt. Sie sind oftmals mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet, wie Blasenstörungen, Herzrhythmusstörungen, depressive Verstimmungen, Parkinsonoid, Müdigkeit, Gewichtszunahme, Schwindel oder Tremor.

Weitere Einschränkungen in der Anwendung sind die teils vielfältigen Kontraindikationen, Interaktionen, Warnhinweise und die Notwendigkeit der Kontrolle von Laborwerten oder der Durchführung eines Elektrokardiogramms. Außerdem ist meist eine langsame Aufdosierung erforderlich, die den Beginn des Wirkeintritts verzögert.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es werden generell hohe Absetzraten für herkömmliche medikamentöse Prophylaktika beobachtet. Mehr als die Hälfte der Patienten, die eine Therapie mit einem herkömmlichen Prophylaktikum beginnen, brechen diese Therapie aufgrund unzureichender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit innerhalb der ersten sechs Monate wieder ab.

Es besteht also ein hoher Bedarf für neue, wirksame Migräne-Prophylaktika. Sie sollten zielgerichtet und schnell wirken und die Häufigkeit des Auftretens der Migränekopfschmerzen deutlich reduzieren. Darüber hinaus sollten sie gut verträglich sein, sodass sie ausreichend lange angewendet werden können. Schließlich sollen die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Patienten verbessert und die negativen psychosozialen Folgen der Erkrankung gemindert werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation A – Fragestellung A)	1.428.352-1.444.837
	Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT <sup>b</sup> (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben, oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation B – Fragestellung B)	1.442-90.790
	Patienten, die auf keine der für Fragestellung A und B genannten ZVT <sup>c</sup> (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation C – Fragestellung C)	14.623-77.807
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin.</p> <p>c: Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A.</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A - Fragestellung A	Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt.	Zusatznutzen nicht belegt.	1.428.352-1.444.837
	Teilpopulation B - Fragestellung B	Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt.	Zusatznutzen nicht belegt.	1.442-90.790
	Teilpopulation C - Fragestellung C	Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.	Erheblicher Zusatznutzen.	14.623-77.807
BSC: Best Supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Teilpopulation A - Fragestellung A	7.652,32	10.930.206.576,64- 11.056.355.071,84
	Teilpopulation B - Fragestellung B	7.652,32	11.034.645,44- 694.754.132,80
	Teilpopulation C - Fragestellung C	7.652,32	111.899.875,36- 595.404.062,24

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.  
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Da nur eine Minderheit der Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat mit einem Antikörper behandelt werden, ist davon auszugehen, dass die hier dargestellten Kosten eine vielfache Überschätzung darstellen.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.053.141.097,44-12.346.513.266,88 <sup>a</sup>

GKV: gesetzliche Krankenversicherung.  
a: Da nur eine Minderheit der Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat mit einem Antikörper behandelt werden, ist davon auszugehen, dass die hier dargestellten Kosten eine vielfache Überschätzung darstellen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation C - Fragestellung C	Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.	7.652,32	111.899.875,36-595.404.062,24

BSC: Best Supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.  
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
111.899.875,36-595.404.062,24

GKV: gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung					
A	Teilpopulation A - Fragestellung A	Metoprolol	Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt.	43,00-61,14	61.419.136,00-88.337.334,18	
		Propranolol		126,20-187,30	180.258.022,40-270.617.970,10	
		Flunarizin		< 65 Jahre	43,02-123,40	51.001.586,64-147.983.131,00
				≥ 65 Jahre	26,41-75,74	6.412.876,20-18.603.410,28
		Topiramamat		162,83-491,58	232.578.556,16-710.252.972,46	
		Amitriptylin		73,37-129,51	104.798.186,24-187.120.839,87	
	Teilpopulation B - Fragestellung B	Valproinsäure	Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A infrage kommt.	318,31-465,62	459.003,02-42.273.639,80	
		Clostridium-botulinum-Toxin Typ A		3.290,04	4.744.237,68-298.702.731,60	
	Teilpopulation C - Fragestellung C	BSC	Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.	patienten-individuell unterschiedlich.	patienten-individuell unterschiedlich.	

BSC: Best Supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.  
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation und im EU-Risk-Management-Plan (RMP) dargestellt. Der EU-RMP bewertet wichtige identifizierte Risiken.

Die Therapie mit Galcanezumab sollte von Ärzten eingeleitet werden, die in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Migräne erfahren sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Galcanezumab einmal monatlich mittels subkutaner Injektion, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (zwei Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird.

Galcanezumab wird subkutan angewendet. Patienten können sich – nachdem sie geschult wurden – selbst injizieren, wobei sie die Bedienungsanleitung befolgen müssen. Galcanezumab kann subkutan in Bauch, Oberschenkel, dorsal am Oberarm oder in den Gesäßbereich injiziert werden.

Der Behandlungserfolg sollte drei Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Jede weitere Entscheidung die Behandlung fortzusetzen, sollte für jeden Patienten individuell erfolgen. Es wird empfohlen, anschließend regelmäßig zu überprüfen, ob eine Weiterbehandlung notwendig ist.

Galcanezumab wurde bei älteren Patienten (> 65 Jahre) nicht untersucht. Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Pharmakokinetik von Galcanezumab vom Alter nicht beeinflusst wird. Auch bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Falls eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Behandlung mit Galcanezumab sofort beendet und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Galcanezumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Hinblick auf die Reproduktionstoxizität. Es ist aber bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke passiert. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Galcanezumab während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Es ist nicht bekannt, ob Galcanezumab in die menschliche Muttermilch übergeht. Humanes IgG geht bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über. Kurz danach sinkt diese Konzentration auf einen niedrigen Spiegel ab. Deshalb kann ein Risiko während dieser Zeitspanne für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Falls es klinisch notwendig sein sollte, könnte danach die Anwendung von Galcanezumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

Die Auswirkung von Galcanezumab auf die humane Fertilität wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben keine negativen Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt.

Galcanezumab könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Verabreichung kann Vertigo auftreten.

Als Nebenwirkungen wurden unter der Gabe von 120 mg Galcanezumab Schmerzen an der Injektionsstelle (10,1%), Reaktionen an der Injektionsstelle (9,9%), Vertigo (0,7%), Obstipation (1,0%), Pruritus (0,7%) und Urtikaria (0,3%) berichtet. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Weniger als 2,5% der Patienten in diesen Studien brachen die Teilnahme aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Patienten mit bestimmten schwerwiegenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen für diese Patienten keine Daten zur Verträglichkeit vor.