

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Galcanezumab (Emgality®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Ablauf der CGRP-vermittelten Signaltransduktion..... 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adenylatzyklase
AMPA-R	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid-Rezeptor
ATC-Code	anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Atrioventrikular
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CLR	Calcitonin Receptor-like Receptor
CREB	cAMP Response Element Binding Protein
EMA	European Medicines Agency
ERK	extrazellulär-regulierte Kinase
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IC ₅₀	inhibitorische Konzentration 50
Ig	Immunglobulin
kDA	Kilodalton
K _D	Dissoziationskonstante
NADP(H)	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMDA-R	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
PKA	Proteinkinase A
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RAMP	Receptor Activity Modifying Protein
RCP	Receptor Component Protein
SNAP-25	Synaptosomal-associated Protein of Molecular Weight 25 kDa
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Galcanezumab
Handelsname:	Emgality®
ATC-Code:	N02CX08
ATC-Code: anatomisch-therapeutisch-chemischer Code.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
– ^a	EU/1/18/1330/001	1 ml (120 mg/ml)	1 Fertigpen
14445728	EU/1/18/1330/002	1 ml (120 mg/ml)	3 Fertigpens
– ^a	EU/1/18/1330/003	1 ml (120 mg/ml)	1 Fertigspritze
14445680	EU/1/18/1330/004	1 ml (120 mg/ml)	3 Fertigspritzen ^b
14445697	EU/1/18/1330/005	1 ml (120 mg/ml)	2 Fertigpens
14445645	EU/1/18/1330/006	1 ml (120 mg/ml)	2 Fertigspritzen ^b

PZN: Pharmazentralnummer.
a: Inverkehrbringen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht geplant.
b: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht auf dem Markt verfügbar.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Einleitung

Galcanezumab ist ein rekombinanter, monoklonaler, humanisierter Immunglobulin IgG4-Antikörper, der das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bindet und neutralisiert, ohne den zugehörigen CGRP-Rezeptor zu blockieren [1].

Als Neuromodulator und potenter Vasodilatator spielt CGRP eine wichtige Rolle im Schmerz- und neurogenen Entzündungsgeschehen, in der zerebralen und peripheren Blutzirkulation und in kardiovaskulären Prozessen [2].

Die Bedeutung von CGRP für die Pathophysiologie der Migräne wird durch zahlreiche experimentelle und klinische Befunde gestützt: So wurde beobachtet, dass während einer Migräne-Attacke der CGRP-Spiegel im Jugularvenenblut von Patienten erhöht ist [3]. Außerdem kann die intravenöse Infusion von rekombinantem humanem CGRP Migräne-ähnliche Attacken bei Migräne-Patienten auslösen [4]. Dagegen zeigt die Hemmung der CGRP-Freisetzung und die Blockade von CGRP-Rezeptoren eine therapeutische Wirkung [5].

Biologie des Calcitonin Gene-Related Peptide

Charakterisierung und Vorkommen des Calcitonin Gene-Related Peptide

CGRP ist ein aus 37 Aminosäuren bestehendes, hauptsächlich in sensorischen Neuronen synthetisiertes Neuropeptid. Es gehört zusammen mit Calcitonin, Amylin, Adrenomedullin und Intermedin zur Calcitonin/CGRP-Peptidfamilie [6, 7]. Insgesamt existieren zwei Isoformen von CGRP, α -CGRP und β -CGRP. Sie werden von zwei unterschiedlichen Genen (CALC I bzw. CALC II) auf Chromosom 11 kodiert [8, 9]. Durch gewebsspezifisches, alternatives Splicing des CALC I-Gens entsteht α -CGRP, welches überwiegend in Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems exprimiert wird. β -CGRP wurde dagegen hauptsächlich im enterischen Nervensystem nachgewiesen [8, 10]. Die Homologie zwischen α - und β -CGRP ist mit 90% sehr hoch: beide Isoformen unterscheiden sich in nur drei Aminosäureresten, entsprechend weisen sie eine nahezu identische biologische Aktivität auf [9, 11].

Es wurde beobachtet, dass CGRP in solchen Regionen des Nervensystems besonders hoch exprimiert ist, die in eine Migräne-Attacke involviert sind, darunter im Ganglion trigeminale und in den peripheren Projektionen des Trigemini, einschließlich der Dura mater [12, 13].

Signalübertragung und biologische Aktivität des Calcitonin Gene-Related Peptide

CGRP wird nach der Synthese in Vesikeln der Nervenzellendigungen gespeichert und in Folge neuronaler Depolarisation Calcium-abhängig ausgeschüttet [14]. Seine Aktivität vermittelt CGRP über die Bindung an heterodimere CGRP-Rezeptoren, bestehend aus einem Familie B G-Protein-gekoppelten Sieben-Transmembranrezeptor, auch Calcitonin Receptor-like Receptor (CLR) genannt, und aus dem transmembranären Receptor Activity Modifying Protein (RAMP). Der RAMP-Subtyp (RAMP 1-3) bestimmt über die Liganden-Spezifität des CGRP-Rezeptors. RAMP 1 wird für die Bindung des Liganden CGRP benötigt, und fördert außerdem den Transport von CLR an die Zellmembran [15]. Das intrazelluläre Receptor Component Protein (RCP) dient als Schaltstelle der Signalübertragung, indem es eine Verbindung zwischen dem CLR/RAMP-Komplex und der $G_{\alpha s}$ -Untereinheit des heterotrimeren G-Proteins herstellt.

Die $G_{\alpha s}$ -Untereinheit des heterotrimeren G-Proteins aktiviert die Adenylatzyklase, welche die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. Die durch cAMP aktivierte Proteinkinase A (PKA) reguliert u.a. die Aktivität von K^+ -Ionenkanälen, N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren, der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) und von cAMP Response Element Binding Protein (CREB)-Zielgenen [2] (siehe Abbildung 2-1).

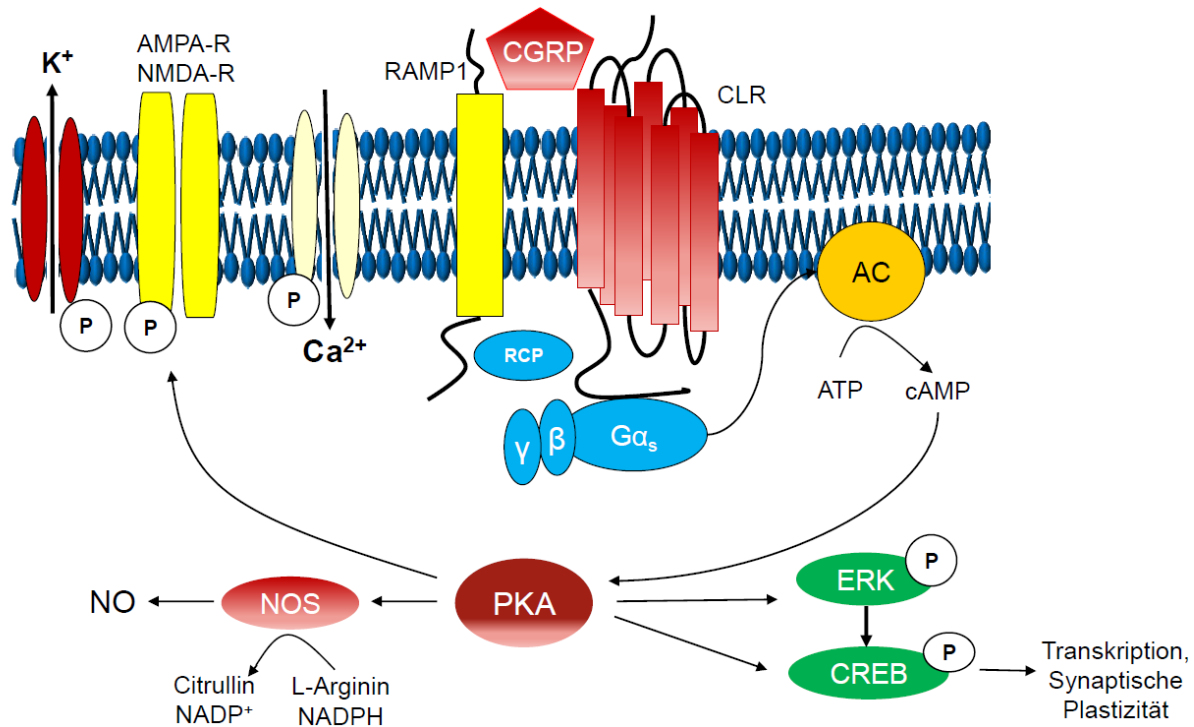


Abbildung 2-1: Ablauf der CGRP-vermittelten Signaltransduktion

AC: Adenylatzyklase; AMPA-R: α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid-Rezeptor; ATP: Adenosintriphosphat; cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat; CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; CLR: Calcitonin Receptor-like Receptor; CREB: cAMP Response Element-binding Protein; ERK: Extrazellulär-regulierte Kinase; NADP(H): Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat; NMDA-R: N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor; NO: Stickstoffmonoxid; NOS: Stickstoffmonoxid-Synthase; PKA: Proteinkinase A; RAMP: Receptor Activity Modifying Protein; RCP: Receptor Component Protein.

Modifiziert nach [2].

Sowohl die CGRP-vermittelte Modulation der Aktivität von Ionenkanälen und Rezeptoren als auch die Änderung im Expressionsmuster CREB-regulierter Gene kann zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit - zusammengefasst unter dem Begriff der zentralen Sensibilisierung - führen. Auch peripher kann CGRP, welches u.a. von peripheren Nervenzellendigungen afferenter A δ -Fasern ausgeschüttet wird, eine Sensibilisierung von z.B. meningealen Nozizeptoren zur Folge haben [2]. Darüber hinaus fördert CGRP in der Peripherie die neurogene Inflammation, indem es den Blutfluss erhöht und Zellen des Immunsystems rekrutiert [16].

Damit nimmt CGRP eine wichtige Rolle im Schmerz- und neurogenen Entzündungsgeschehen in der Migräne-Pathophysiologie ein, sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene.

Weitere Details zur Pathophysiologie der Migräne sind in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1, gegeben.

Galcanezumab - Eigenschaften

Galcanezumab ist ein IgG4-Antikörper mit jeweils zwei identisch schweren und leichten Ketten und einem Molekulargewicht von 144 kDa. Er weist eine hohe Affinität ($K_D = 31$ pM) und hohe Spezifität für CGRP auf: Die Affinität von Galcanezumab zu CGRP ist über 10.000-fach höher als zu den CGRP-verwandten Peptiden Adrenomedullin, Amylin, Calcitonin und Intermedin. Die Halbwertszeit von Galcanezumab beträgt 27 Tage [17].

Im nicht-klinischen Toxikologie-Studienprogramm wurde gezeigt, dass Galcanezumab als Antikörper der IgG4-Subklasse nicht an die humanen Fc γ -Rezeptoren I, IIa und IIIa und an das Komplement C1q bindet [17]. Fc γ -Rezeptoren gehören zur Immunglobulin-Superfamilie und das Komplement C1q ist Bestandteil des angeborenen Immunsystems.

Galcanezumab inhibiert konzentrationsabhängig die CGRP-induzierte Synthese von cAMP mit einer IC_{50} von 0,23 nM, wie in vitro Studien in der Zelllinie SK-N-MC belegten. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass in Nagetieren, Primaten und Menschen eine durch Capsaicin gesteigerte dermale Vasodilatation durch Galcanezumab inhibiert wird [18, 19]. Studien an Cynomolgus-Affen ergaben, dass diese Inhibition für mindestens 29 Tage nach Antikörperbehandlung anhielt [17].

Die Blut-Hirnschranke ist unter normalen, physiologischen Bedingungen für Antikörper undurchlässig. Daher wird derzeit angenommen, dass der Wirkort von Galcanezumab primär in der Peripherie zu suchen ist, und zwar im trigeminovaskulären System, welches als morphofunktionales Korrelat der Kopfschmerzpathophysiologie bei der Migräne gilt.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die medikamentöse, prophylaktische Behandlung der Migräne stehen verschiedene zugelassene sowie gemäß Anlage VI (Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) einsetzbare Arzneimittel zur Verfügung [20, 21].

Tabelle 2-3 fasst die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe zusammen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen

Wirkstoff- klasse Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
CGRP-Inhibitoren			
Erenumab (N02CX07)	Humaner monoklonaler IgG2 anti-CGRP- Rezeptor Antikörper.	Subkutan. Vierwöchentlich 70 mg (manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren).	Erenumab ist angezeigt zur Migräne- Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [22].
Galcanezumab (N02CX08)	Humanisierter monoklonaler IgG4 anti-CGRP Antikörper.	Subkutan. Einmal monatlich 120 mg (einmalige Anfangsdosis von 240 mg).	Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [1].
Antihypertensiva			
Propranolol (C07AA05)	Betarezeptoren- blocker.	Oral. Täglich 80-120 mg ^a .	Migräne-Prophylaxe [23].
Metoprolol (C07AB02)	Selektiver Betarezeptoren- blocker.	Oral. Täglich 100-200 mg.	Migräne-Prophylaxe [24].
Antikonvulsiva			
Topiramate (N03AX11)	Pleiotrop.	Oral. Täglich 100 mg. (Auftitration in 1-wöchentlichen Intervallen in Schritten von 25 mg/Tag startend mit 25 mg)	Topiramate ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne- kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramate ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung [25].
Antidepressiva			
Amitriptylin (N06AA09)	Nichtselektive Monoamin- Wiederaufnahme- hemmer.	Oral. Täglich 25-75 mg ^b .	Amitriptylin wird angewendet zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen [26].
Kalziumkanal-Blocker			
Flunarizin (N07CA03)	Calcium- Antagonist (Klasse IV nach WHO).	Oral. Initial täglich 10 mg (Patienten unter 65 Jahren) oder 5 mg (Patienten über 65 Jahren); üblicherweise nicht länger als zwei Monate.	Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptoren- blockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat [27].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff-klasse Wirkstoff (ATC-Code)	Pharmakologie	Art der Anwendung / Dosierung	Anwendungsgebiet (wörtliche Zitate aus den jeweiligen Fachinformationen)
		Reduktion der Tagesdosis (Einnahme nur jeden 2. Tag oder zwei behandlungsfreie Tage pro Woche) bei Ansprechen.	
Muskelrelaxans			
(Clostridium) Botulinum Toxin Typ A (M03A X21)	Pleiotrop.	Intramuskulär. 155 bis 195 Einheiten intramuskulär als 0,1-ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen.	Zur 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 [28].
<p>ATC-Code: anatomisch-therapeutisch-chemischer Code; CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation).</p> <p>a: Entspricht der üblichen Anfangsdosis. Die Dosierung und das Dosierungsintervall müssen individuell ermittelt werden.</p> <p>b: Empfohlener Dosisbereich; Dosen über 100 mg sollten mit Vorsicht angewendet werden [26].</p> <p>Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten kann Valproinsäure in der Migräne-Prophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet werden, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder kontraindiziert war. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen [21].</p>			

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der zuvor aufgeführten Arzneimittel vorgestellt und dem Wirkmechanismus von Galcanezumab gegenübergestellt.

CGRP-Inhibitoren

Galcanezumab

Siehe Ausführungen in den oberen Absätzen.

Erenumab

Erenumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den CGRP-Rezeptor bindet, und somit kompetitiv und reversibel den endogenen Liganden inhibiert. Die Affinität von Erenumab zum Rezeptor beträgt $K_D = 20$ pM, die halbmaximale Inhibition wird bei $IC_{50} = 2,3$ nM erreicht [29].

Antihypertensiva***Propranolol***

Propranolol ist ein nicht-kardioselektiver Betarezeptorenblocker (Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren) mit membranstabilisierenden Eigenschaften. Es weist keine intrinsische sympathomimetische Aktivität auf. In Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus senkt Propranolol die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Außerdem kann Propranolol durch Hemmung von Beta-2-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken [23]. Der exakte Wirkmechanismus von Propranolol hinsichtlich der Migräne-Prophylaxe ist nicht bekannt. Tierstudien zeigten beispielsweise, dass Propranolol die trigeminale Schmerz Wahrnehmung über Hemmung von Beta-1-Rezeptoren auf thalamokortikalen Neuronen hemmt [30].

Metoprolol

Metoprolol weist eine relative Selektivität zu Beta-1-Rezeptoren auf, welche vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind. Bei höheren Dosierungen hemmt Metoprolol auch Beta-2-Rezeptoren, z.B. in den Bronchien und Blutgefäßen. Metoprolol besitzt keine intrinsische sympathikomimetische Aktivität. Die Stimulation des Herzens durch Katecholamine wird durch Metoprolol vermindert. Als Folge werden die Erregungsleitung im Atrioventrikularknoten verlangsamt sowie die Herzfrequenz und das Schlagvolumen verringert. Der periphere Widerstand ist bei Langzeittherapie im Allgemeinen unverändert oder verringert [24]. Wie auch für Propranolol ist der genaue Wirkmechanismus in der Migräne-Prophylaxe nicht bekannt.

Antikonvulsiva***Topiramate***

Topiramate ist ein sulfamat-substituiertes Monosaccharid. Die genauen Mechanismen, auf welche die prophylaktischen Eigenschaften von Topiramate zurückzuführen sind, sind nicht bekannt. Elektrophysiologische und biochemische in vitro Studien an kultivierten Neuronen zeigten, dass Aktionspotentiale, die durch anhaltende Depolarisation der Neuronen ausgelöst wurden, durch Topiramate blockiert wurden. Dies weist auf eine zustandsabhängige Blockade der Na⁺-Kanäle hin. Topiramate verstärkt die GABA (gamma-Aminobuttersäure)-erge Signalübertragung und antagonisiert den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat am Kainat-Rezeptor. Des Weiteren inhibiert Topiramate die Isoenzyme der Carboanhydrase [25].

Antidepressiva***Amitriptylin***

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum und Analgetikum. Es blockiert die Wiederaufnahme und folglich die Inaktivierung von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt. Außerdem zeigen trizyklische Antidepressiva in unterschiedlichem Maße Affinität für Muscarin- und Histamin-H1-Rezeptoren. Zur Migräne-Prophylaxe trägt die Inhibition von Na⁺, K⁺- und NMDA-Kanälen durch Amitriptylin bei [26].

Kalziumkanal-Blocker***Flunarizin***

Flunarizin ist ein difluoriertes Derivat von Piperazin. Der präzise Wirkmechanismus von Flunarizin sowie seine Rezeptorenspezifität und -affinität wurden bislang nicht vollständig geklärt. In verschiedenen pharmakologischen Tiermodellen wurde gezeigt, dass Flunarizin den Ca^{2+} -Einstrom ins Zellinnere, insbesondere in die Muskelzellen der glatten Gefäßmuskulatur, hemmt. Damit lässt sich möglicherweise die Reduzierung der experimentell induzierten Vasokonstriktion erklären. Beim Menschen könnte Flunarizin unter pathologischen Bedingungen, die mit erhöhten Ca^{2+} -Einstrom einhergehen, einen spasmolytischen Effekt an der Gefäßwand ausüben [27].

Muskelrelaxans***Botulinum Toxin Typ A***

Botulinum Toxin Typ A blockiert die periphere Acetylcholin-Freisetzung an präsynaptischen Nervenendigungen durch Spaltung von SNAP-25 (Synaptosomal-associated Protein of Molecular Weight 25 kDa). Der Wirkmechanismus von Botulinum Toxin Typ A bei der Linderung der Symptome bei der chronischen Migräne ist nicht vollständig nachgewiesen. Präklinische und klinische pharmakodynamische Studien weisen darauf hin, dass Botulinum Toxin Typ A die periphere Sensibilisierung unterdrückt und dadurch eine zentrale Sensibilisierung inhibiert [28].

Valproinsäure

Valproinsäure ist in Deutschland für die Migräne-Prophylaxe nicht zugelassen, kann aber gemäß Anlage VI (Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) in der Migräne-Prophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet werden, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder kontraindiziert war [21].

Als Wirkmechanismen von Valproinsäure werden eine Erhöhung der GABA-vermittelten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf Ionenkanäle vermutet [31].

Zusammenfassung

Galcanzumab ist der erste zugelassene anti-CGRP Antikörper mit einem neuartigen Wirkprinzip zur medikamentösen prophylaktischen Behandlung der Migräne bei Erwachsenen. Der Antikörper wurde spezifisch für die vorliegende Indikation entwickelt: CGRP ist ein wichtiger Mediator in den Schmerz- und Entzündungsprozessen in der Migräne, und ist beteiligt an der Regulation der Gefäßweite, insbesondere von kleinen Gefäßen. Es wird zielgerichtet durch Galcanzumab neutralisiert, in dem dieses die Neuropeptide α -CGRP und β -CGRP mit vergleichbarer Affinität bindet [19].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Mehrzahl der bislang verfügbaren Arzneimittel wurden ursprünglich für andere Indikationen als Migräne entwickelt: Hierzu zählen u.a. die Antihypertensiva, Antikonvulsiva und Antidepressiva.

Im Fall von Amitriptylin, Topiramate, Valproinsäure und Flunarizin ist von einer pleiotropen Wirkung auf unterschiedliche Ionenkanäle und Neurotransmitter-Rezeptoren auszugehen, welche vermutlich eine eher unspezifische Wirkung auf die Modulation neuronaler Signalwege ausüben.

Die Antihypertensiva Propranolol und Metoprolol wirken wahrscheinlich primär über die modulierenden Eigenschaften hinsichtlich des Blutflusses.

Erenumab bindet im Gegensatz zu Galcanezumab nicht an den Liganden, sondern an den CGRP-Rezeptor.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.	Nein	14.11.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zur Indikation wurden den Zulassungsunterlagen entnommen, die der pharmazeutische Unternehmer (pU) bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht hat.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Darstellung des Wirkmechanismus von Galcanezumab im Anwendungsgebiet wurden publizierte Untersuchungen des pU herangezogen, und es wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation - Emgality. Stand: November 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
2. Iyengar, S., Ossipov, M. H., Johnson, K. W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain* 2017; 158(4): 543-559.
3. Goadsby, P. J., Edvinsson, L., Ekman, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28(2): 183-7.
4. Hansen, J. M., Hauge, A. W., Olesen, J., Ashina, M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010; 30(10): 1179-86.
5. Edvinsson, L., Villalon, C. M., MaassenVanDenBrink, A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther* 2012; 136(3): 319-33.
6. Muff, R., Born, W., Lutz, T. A., Fischer, J. A. Biological importance of the peptides of the calcitonin family as revealed by disruption and transfer of corresponding genes. *Peptides* 2004; 25(11): 2027-38.
7. Naot, D., Cornish, J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone* 2008; 43(5): 813-8.
8. Russell, F. A., King, R., Smillie, S. J., Kodji, X., Brain, S. D. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014; 94(4): 1099-142.
9. Steenbergh, P. H., Hoppener, J. W., Zandberg, J., Visser, A., Lips, C. J. et al. Structure and expression of the human calcitonin/CGRP genes. *FEBS Lett* 1986; 209(1): 97-103.
10. Poyner, D. R., Sexton, P. M., Marshall, I., Smith, D. M., Quirion, R. et al. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54(2): 233-46.

11. Morris, H. R., Panico, M., Etienne, T., Tippins, J., Girgis, S. I. et al. Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1984; 308(5961): 746-8.
12. Eftekhari, S., Salvatore, C. A., Calamari, A., Kane, S. A., Tajti, J. et al. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2010; 169(2): 683-96.
13. Rice, F. L., Xie, J. Y., Albrecht, P. J., Acker, E., Bourgeois, J. et al. Anatomy and immunochemical characterization of the non-arterial peptidergic diffuse dural innervation of the rat and Rhesus monkey: Implications for functional regulation and treatment in migraine. *Cephalalgia* 2017; 37(14): 1350-1372.
14. Lundberg, J. M., Franco-Cereceda, A., Alving, K., Delay-Goyet, P., Lou, Y. P. Release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 657: 187-93.
15. McLatchie, L. M., Fraser, N. J., Main, M. J., Wise, A., Brown, J. et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 1998; 393(6683): 333-9.
16. Cady, R. J., Glenn, J. R., Smith, K. M., Durham, P. L. Calcitonin gene-related peptide promotes cellular changes in trigeminal neurons and glia implicated in peripheral and central sensitization. *Mol Pain* 2011; 7: 94.
17. Lilly Research Laboratories. Galcanezumab LY2951742 - Investigator's Brochure. 2017.
18. Benschop, R. J., Collins, E. C., Darling, R. J., Allan, B. W., Leung, D. et al. Development of a novel antibody to calcitonin gene-related peptide for the treatment of osteoarthritis-related pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(4): 578-585.
19. Vermeersch, S., Benschop, R. J., Van Hecken, A., Monteith, D., Wroblewski, V. J. et al. Translational Pharmacodynamics of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody LY2951742 in a Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow Model. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354(3): 350-7.
20. Diener, H.-C., Gaul, C., Kropp, P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Entwicklungsstufe: S1. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Stand: Januar 2019. [online] URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf> [Zugriff: Februar 2019].
22. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation - Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
23. STADAPHARM GmbH. Fachinformation - Propranolol STADA® 40 mg Tabletten. Stand: Oktober 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
24. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Metoprolol AbZ 200 mg Retardtabletten. Stand: Februar 2014. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
25. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation - Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
26. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Amitriptylin-CT 25 mg / 75 mg Tabletten. Stand: November 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
27. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation - Flunarizin acis®. Stand: Januar 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
28. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation - BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten. Stand: Oktober 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
29. Vu, T., Ma, P., Chen, J. S., de Hoon, J., Van Hecken, A. et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Erenumab (AMG 334) and Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow in Healthy and Migraine Subjects. *Pharm Res* 2017; 34(9): 1784-1795.
30. Shields, K. G., Goadsby, P. J. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain* 2005; 128(Pt 1): 86-97.
31. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Valproat AbZ Retardtabletten. Stand: November 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].