

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

Galcanezumab (Emgality®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

Migräne-Prophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	63
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	64
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	74
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	74
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	100
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	103
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	105
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	107
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	112
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	113
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	114
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	114

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Teilpopulationen bzw. Fragestellungen und zugehörige ZVT	9
Tabelle 3-2: Phasen der typischen Migräne-Attacke und pathophysiologische Korrelate	15
Tabelle 3-3: Klassifikation der Migräne nach ICHD-3.....	21
Tabelle 3-4: In Deutschland zugelassene Medikamente zur Prophylaxe der Migräne nach Wirkstoffklasse.....	31
Tabelle 3-5: 12-Monatsprävalenz für Migräne (%) in Deutschland	35
Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl diagnostizierter Migräne-Patienten (≥ 18 Jahre) in Deutschland.....	37
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl unbehandelter Patienten (ohne bisherige medikamentöse Prophylaxe) und von Patienten mit ein bis drei prophylaktischen Medikationen.....	39
Tabelle 3-8: Operationalisierung zur Selektion von Patienten, die Arzneimittel aus ein bis drei Wirkstoffklassen verordnet bekamen.....	40
Tabelle 3-9: Anteile von Patienten mit ein bis drei vorherigen medikamentösen Prophylaxen (Wirkstoffklassen).....	42
Tabelle 3-10: Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetag pro Monat (unbehandelt und mit medikamentösen Prophylaxen aus ein bis drei Wirkstoffklassen)	43
Tabelle 3-11: Schätzung der Anzahl von Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.....	46
Tabelle 3-12: Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetag pro Monat, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind	48
Tabelle 3-13: Schätzung der Anzahl von Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben	51
Tabelle 3-14: Schätzung der Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetag pro Monat, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben	53
Tabelle 3-15: Entwicklung der administrativen Prävalenz (≥ 18 Jahre) der Migräne in den Jahren 2008 bis 2016 mit Projektion bis 2024	55
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	56
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	62
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-21: Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge	84
Tabelle 3-22: Berechnung der DDD Anzahl.....	86
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-24: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Galcanezumab	88
Tabelle 3-25: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Metoprolol.....	89
Tabelle 3-26: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Propranolol.....	90
Tabelle 3-27: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Flunarizin	90
Tabelle 3-28: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Topiramate	91
Tabelle 3-29: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Amitriptylin.....	92
Tabelle 3-30: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packung von Valproinsäure.....	93
Tabelle 3-31: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Clostridium-botulinum-Toxin Typ A.....	93
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	94
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	97
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	98
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	101
Tabelle 3-36: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien	110
Tabelle 3-37: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	113

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Herleitung der Anzahl unbehandelter Patienten sowie von Patienten, die ein bis drei medikamentöse Prophylaxen (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen (jeweils mit mindestens vier Migränetagen).....	44
Abbildung 3-2: Herleitung der Anzahl der Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben	49
Abbildung 3-3: Herleitung der Patienten mit mind. vier Migränetagen, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
ATP1A2	ATPase Na ⁺ /K ⁺ Transporting Subunit Alpha 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BKK	Betriebskrankenkassen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
CACNA1A	Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha 1 A
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CREB	cAMP Response Element Binding Protein
CSD	cortical spreading depression (Streudepolarisation)
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Deutsches Statistisches Bundesamt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiographie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FHM	familiäre hemiplegische Migräne
gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Abkürzung	Bedeutung
ICHD	The International Classification of Headache Disorders
Ig	Immunglobulin
IHS	International Headache Society (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
i.m.	intramuskulär
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit (Internationale Einheit)
M2Q	mindestens zwei Quartale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAG	periaquäduktales Grau
p.o.	per os
PTT	partielle Thromboplastinzeit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
SCN1A	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SmPC	Summary of Product Characteristics
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
YLD	Years Lived with Disability
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat [1].

Für die frühe Nutzenbewertung von Galcanezumab wurden entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende drei Teilpopulationen und zugehörige Fragestellungen berücksichtigt [2]; siehe Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Teilpopulationen bzw. Fragestellungen und zugehörige ZVT

Teilpopulation bzw. Fragestellungen gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
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).	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
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).	Valproinsäure ^a oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A ^b
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) ^c .	BSC
<p>BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: 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>b: Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne.</p> <p>c: In der Niederschrift vom 7. Mai 2018 führt der G-BA aus, dass im Rahmen einer Studie BSC (Placebo) infrage kommt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen der ZVT, welche für Fragestellung A festgelegt wurden) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. 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. BSC ist eine patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung (insbesondere Akuttherapie) zur Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. In Studien wird diese im Kontrollarm zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert [2].</p>	

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens in den Teilpopulationen A bis C werden die zugehörigen Fragestellungen A bis C für die bessere Lesbarkeit wie folgt formuliert:

- Fragestellung A: Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin infrage kommt.
- Fragestellung B: Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A infrage kommt.
- Fragestellung C: Patienten, für die nur noch eine Therapie mit Best Supportive Care (BSC) infrage kommt.

Zur Beantwortung von Fragestellung A und B in den entsprechenden Teilpopulationen A bzw. B wurden keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) identifiziert; indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

Zur Beantwortung von Fragestellung C erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Galcanezumab (Intervention) ggü. BSC (Placebo) mittels direkten Vergleichs.

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem G-BA am 5. Dezember 2014 und am 7. März 2018 jeweils ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderungen 2014-B-098 und 2017-B-299). Die Ergebnisse der Beratungsgespräche wurden seitens des G-BA in den finalen Niederschriften vom 12. Januar 2015 bzw. 7. Mai 2018 festgehalten [2, 3].

Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung der ZVT, welche vom pU für den damals vorläufigen Indikationswortlaut beim G-BA wie folgt angefragt wurde:

„Prophylaxe der Migräne bei erwachsenen Patienten“.

Im Verlauf des europäischen Zulassungsverfahrens ergab sich im Vergleich des zum Zeitpunkt der Beratung angefragten und zum Zeitpunkt der Zulassung registrierten Anwendungsgebiets eine Änderung im Zulassungstext, welche die Spezifizierung hinsichtlich des Auftretens von mindestens vier Migränetagen pro Monat betrifft.

Aus medizinischer Sicht ändert sich dadurch das Anwendungsgebiet nicht, es grenzt nur die Patienten ein, die mit Galcanezumab nach Zulassung zu behandeln sind. Die Spezifizierung führt zu keiner Änderung der jeweiligen ZVT für die Beantwortung der Fragestellung A, B und C. Mit der jüngst erfolgten europäischen Zulassung monoklonaler Antikörper im Anwendungsgebiet wurde dieses Kriterium neu eingeführt [1, 4].

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 (**Teilpopulation A – Fragestellung A**), wurden gemäß G-BA Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin als geeignete ZVT bestimmt.

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 (**Teilpopulation B – Fragestellung B**), legte der G-BA Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A als ZVT fest.

Hinsichtlich der Anwendung von Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A (letzteres ist nur für Patienten mit chronischer Migräne zugelassen) merkt der G-BA an, dass diese beiden Arzneimittel nicht regelhaft für alle Patienten infrage kommen. Vor deren Anwendung müssen gemäß G-BA alle anderen Behandlungsalternativen ausgeschöpft worden sein.

Gemäß G-BA enthält **Teilpopulation C** solche Patienten, die 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. Für diese Patienten legte der G-BA BSC (Placebo) als ZVT fest (**Fragestellung C**).

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 7. März 2018 führt der G-BA aus, dass im Rahmen einer Studie für die Beantwortung der Fragestellung C BSC als ZVT infrage kommt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen der ZVT für Fragestellung A, also Metoprolol und/oder Propranolol [Antihypertensiva], Flunarizin [Kalziumkanal-Blocker], Topiramat [Antikonvulsiva] und Amitriptylin [Antidepressiva]) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA begründet dies 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-299 - Galcanezumab zur Prophylaxe der Migräne in erwachsenen Patienten. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-098. 2015.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation - Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigen. Stand: August 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Die Migräne ist eine schwere neurologische, chronisch-verlaufende Erkrankung und gehört zu den häufigsten Kopfschmerzformen. Betroffene Patienten leiden unter mittelstarken bis starken Migräne-Attacken, die unbehandelt 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 gegenüber Licht, Gerüchen und Geräuschen begleitet [1, 2].

Die Lebenszeitprävalenz für Depressionen, Angsterkrankungen, Panikstörungen, Schlafstörungen sowie für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen ist für Patienten mit Migräne erhöht [3-6]. Dies ist verbunden mit einer zusätzlichen Krankheitslast, die über die Migräne-spezifischen Symptome und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen hinausgeht [3-6].

Die Mehrheit der Migräne-Patienten gibt an, berufliche, soziale und familiäre Aktivitäten aufgrund der Erkrankung nur reduziert wahrnehmen zu können [7, 8]. Dies ist häufig auch bedingt durch die Angst, geplante berufliche oder private Verpflichtungen wiederholt nicht erfüllen bzw. nicht wahrnehmen zu können. Daraus entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung häufig ein Vermeidungsverhalten für Aktivitäten, welche im Verdacht stehen, eine Migräne-Attacke auszulösen [9-11]. In diesem Zusammenhang wird die Migräne von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den zehn führenden Ursachen für die sogenannten Lebensjahre mit Behinderung (Years Lived with Disability [YLD]) gezählt, welche eine Metrik zur Abschätzung der Auswirkung einer Erkrankung auf körperliche Einschränkungen darstellt [12].

Die Prävalenz der Migräne in West-Europa und in den USA beträgt ca. 12%, wobei Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Die Prävalenz der Migräne ist bei den 20- bis 50-Jährigen am höchsten, also in einer Lebensphase, die besonders kritisch für den beruflichen und privaten Werdegang der Patienten ist [13-15].

Die folgenden Absätze geben einen kurzen Überblick über die klinische Krankheitsmanifestation, den Krankheitsverlauf, die Ursachen der Erkrankung, die Klassifikation und Diagnostik der Migräne sowie über Behandlungsoptionen.

Klinische Manifestation und krankheitsspezifische Symptome

Generell nimmt die klinische Manifestation der Migräne patienten-individuell unterschiedliche Ausprägungen an. Das Leitsymptom der Migräne ist die Migräne-Attacke. Diese lässt sich in vier Phasen einteilen: die Prodromalphase, die Auraphase, die Kopfschmerzphase und die Erholungsphase. Zwischen den Attacken liegt die sogenannte interiktale Phase.

Tabelle 3-2 zeigt eine Übersicht der einzelnen Phasen einer Migräne-Attacke und der vermuteten zugrundeliegenden pathophysiologischen Korrelate.

Tabelle 3-2: Phasen der typischen Migräne-Attacke und pathophysiologische Korrelate

Phase der Migräne-Attacke Zeitliche Charakteristika	Symptomatik	Pathophysiologie
Prodromalphase		
Dauer 1-12 h. Auftreten bis zu 2 d vor Aura oder Kopfschmerzen.	Müdigkeit, Vitalitätsverlust, Konzentrationsstörungen, Überempfindlichkeit, Übelkeit, vermehrtes Gähnen, Heißhunger, Durst, Stimmungsschwankungen.	Fehlfunktion im Hypothalamus, gesteigerte dopaminerge Aktivität.
Auraphase		
Dauer ca. 1 h. Entwicklung der Symptome innerhalb von 5-20 min. Während oder innerhalb von 60 min nach der Aura treten die Kopfschmerzen auf.	Sehstörungen (z.B. Skotom, Fortifikation, Hemianopsie), Empfindungsstörungen (z.B. Parästhesie), motorische Symptome (z.B. Ataxie, Parese) und Sprach- oder Ausdrucksstörungen.	Depolarisationswelle neuronaler und glialer Zellen (cortical spreading depression); Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses; erhöhte extrazelluläre K ⁺ - und Glutamat- Konzentration; intrazellulärer Anstieg der Konzentration von Na ⁺ - und Ca ²⁺ -Ionen.
Kopfschmerzphase		
Dauer 4-72 h (falls unbehandelt oder nicht erfolgreich behandelt ^a).	Pulsierende Kopfschmerzen, häufig einseitig, mittelstarke bis starke Schmerzintensität, typischerweise Übelkeit und/oder Erbrechen, Photo- und Phonophobie.	Aktivierung des trigeminovaskulären Systems, Freisetzung von Neurotransmittern und vasoaktiven Polypeptiden.
Erholungsphase		
Dauer bis zu 2 d (im Durchschnitt 24 h).	Müdigkeit, Störungen der Kognition, Stimmungsschwankungen, gastrointestinale Symptome, körperliche Schwäche oder Benommenheit.	(Re-)Aktivierung antinozizeptiver Systeme, z.B. PAG.
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; PAG: periaquäduktales Grau. a: Nach AWMF S1-Leitlinie sollten bereits zu Beginn der Migräne-Attacke Arzneimittel zur Akuttherapie eingenommen werden, da dann der Behandlungserfolg höher als zu einem späteren Zeitpunkt der Einnahme ist. Entsprechend verkürzt sich bei erfolgreicher Akuttherapie die Dauer der Kopfschmerzphase [16]. Modifiziert nach [17].		

In der **Prodromalphase** kündigen Vorboten (z.B. Müdigkeit oder Stimmungsschwankungen) die Migränekopfschmerzen einschließlich der Aura bis zu zwei Tage im Voraus an. Die Angaben über die Häufigkeit des Auftretens einer Prodromalphase variieren in der Literatur teils beträchtlich und reichen von 7% bis 88% (jeweils bezogen auf den Anteil der Patienten) [18-20].

Die **Auraphase**, welche bei ca. einem Drittel der Patienten der Kopfschmerzphase vorausgeht, ist individuell unterschiedlich und kann durch Seh-, Empfindungs-, Sprach- und Ausdrucksstörungen sowie motorische Symptome gekennzeichnet sein. Diese Symptome entwickeln sich in einem Zeitraum von fünf bis 20 Minuten und klingen in der Regel innerhalb einer Stunde ab. Am häufigsten sind Sehstörungen, gefolgt von Empfindungs-, Sprach- und Sprechstörungen. In seltenen Fällen, vor allem mit zunehmendem Alter, kann die Aura auch isoliert, also ohne Kopfschmerzen, auftreten.

Während der **Kopfschmerzphase** leiden die Patienten unter mittelstarken bis starken, pulsierenden bzw. pochenden, überwiegend einseitigen Kopfschmerzen. Typischerweise steigert sich der Kopfschmerz bis zu einer Plateauphase und klingt nachfolgend ab. Die Schmerzen werden häufig durch körperliche Aktivität verstärkt. Außerdem können als Begleitsymptome u.a. Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Geruchs- und Geräusch-Empfindlichkeit auftreten. Die Kopfschmerzen können unbehandelt oder unzureichend behandelt bis zu drei Tage anhalten.

Die **Erholungsphase** schließt sich der Kopfschmerzphase an und kann bis zu zwei Tage andauern. Die häufigsten Symptome in dieser Phase sind Müdigkeit, Störungen der Kognition, Stimmungsschwankungen, gastrointestinale Symptome, körperliche Schwäche oder Benommenheit.

In der **interiktalen Phase** zwischen den Migräne-Attacken sind die Patienten hinsichtlich der Migränesymptomatik überwiegend beschwerdefrei, allerdings werden in dieser Phase auch Ängste (u.a. vor dem Auftreten der nächsten Attacke), Gefühle der Stigmatisierung, Vermeidungsverhalten und sozialer Rückzug berichtet [11, 21].

Verlauf der Erkrankung – Migräne-Progression

Ähnlich der klinischen Manifestation ist der Krankheitsverlauf der Migräne zwischen den Patienten sehr variabel.

Von besonderer Bedeutung in der klinischen Forschung und für die Zulassung von Arzneimitteln ist die Migräne-Progression. Progression beschreibt eine Zunahme der Kopfschmerzhäufigkeit über die Zeit [22]. Von einer Chronifizierung der Migräne wird definitionsgemäß dann gesprochen, wenn die Häufigkeit der monatlichen Kopfschmerztage auf ≥ 15 ansteigt [6, 22]. Entsprechend wird nach Häufigkeit der monatlichen Kopfschmerztage die chronische Migräne von der episodischen Migräne abgegrenzt. Definitionsgemäß treten bei der chronischen Migräne ≥ 15 Kopfschmerztage im Monat auf, von denen mindestens acht Tage die Charakteristika von Migränekopfschmerztagen erfüllen müssen [23] (siehe auch Absatz zur Klassifikation der Migräne).

Schätzungen zu Folge entwickeln jährlich bis zu 3% der Patienten, welche ursprünglich eine episodische Migräne hatten, über mehrere Monate bis Jahre eine chronische Migräne [24]. Die Progression ist teils darauf zurückzuführen, dass wiederholt auftretende Attacken bei gleichzeitigem Vorliegen von Risikofaktoren zu einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit und Sensitivierung zentraler trigeminothalamischer Bahnen führen, welche die sensorische Schwelle zur Auslösung weiterer Attacken zunehmend herabsetzen [25, 26]. Zu den bislang identifizierten Risikofaktoren für eine progressive Krankheitsentwicklung gehören u.a. Kopfschmerzhäufigkeit, Medikamenten-Übergebrauch, unzureichende Akuttherapie der Migräne, belastende Lebenssituationen, Übergewicht, Depression, Angsterkrankungen, Asthma, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht und ein höheres Lebensalter [6, 27-29].

Der Anstieg der Kopfschmerzhäufigkeit während der Migräne-Progression ist mit einer zunehmenden körperlichen und psychischen Beeinträchtigung verbunden. Bei Patienten mit chronischer Migräne entwickeln sich zudem häufiger ein Medikamenten-Übergebrauch sowie Begleiterkrankungen, wie Schlafstörungen und gastrointestinale Beschwerden, als bei Patienten mit episodischer Migräne [25].

Patienten mit Migräne können umgekehrt auch eine Verbesserung der Kopfschmerzhäufigkeit erfahren, und beispielsweise vom Stadium der chronischen zur episodischen Migräne zurückkehren. In einer prospektiven, populationsbasierten Studie mit 383 Patienten mit chronischer Migräne nahm bei 26% der Patienten nach zwei Jahren die monatliche Kopfschmerzhäufigkeit auf weniger als zehn Tage ab, indikativ für eine episodische Migräne. Bei weiteren 40% der Patienten wechselte die Frequenz der Migränetage zwischen episodischer und chronischer Migräne, während 34% der Patienten eine anhaltende chronische Migräne aufwiesen [30]. Faktoren, welche eine Rückkehr von der chronischen zur episodischen Migräne begünstigen, sind unter anderem die Therapietreue hinsichtlich Migräne-Prophylaktika, die Beendigung eines potenziellen Medikamenten-Übergebrauchs und körperliche Aktivität [6].

Einfluss der Migräne auf die Lebensqualität

Zahlreiche Studien belegen eine erhebliche Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund der Migräne-Erkrankung [31]. Nicht nur die Schmerzen und begleitenden Symptome während der Migräne-Attacke erzeugen einen hohen Leidensdruck, auch die Phasen zwischen den Attacken sind oftmals durch ein erhöhtes Angstniveau vor der erwarteten nächsten Attacke und einem damit verbundenen Vermeidungsverhalten gekennzeichnet [11].

Die negativen Folgen der Erkrankung zeigen sich auf körperlicher und psychischer Ebene und wirken sich auf das soziale und familiäre Umfeld sowie Arbeitsumfeld der Patienten aus [8]. Das Schmerzempfinden und der Umgang mit Schmerzen sind im Leben der Patienten ein zentrales Thema und stellen eine kontinuierliche Herausforderung dar. Um dieser Herausforderung zu begegnen, entwickeln die Patienten häufig Strategien der Selbstkontrolle, die es ihnen (zumindest eingeschränkt) erlauben, ihre alltäglichen Aufgaben im familiären und Arbeitsumfeld so gut wie möglich wahrzunehmen. Diese Form der Selbstdisziplin kann von den Betroffenen einen hohen Kraftaufwand erfordern [32].

Die Migräne eines Elternteils kann auch für die Kinder eine erhebliche Belastung darstellen, die bei den Kindern sowohl zu Kopfschmerzen als auch zu anderen Störungen (z.B. Angststörungen) führen kann [33].

Laut WHO stellen Kopfschmerzerkrankungen aufgrund der mit ihnen verbundenen Belastungen für das Individuum und aufgrund der durch sie entstehenden finanziellen Kosten für die Gesellschaft ein gravierendes Problem für das Gesundheitswesen dar. Da Kopfschmerzerkrankungen in den produktiven Jahren (Altersgruppe von 20 bis 50 Jahre) am häufigsten auftreten, sind die geschätzten sozioökonomischen Kosten hauptsächlich aufgrund verringerter Produktivität und Arbeitsunfähigkeit ebenfalls enorm [34].

Pathophysiologie der Migräne

Die Pathophysiologie der Migräne ist komplex und unterliegt vielfältigen, multifaktoriellen Einflüssen, also einem Zusammenspiel von genetischen, physiologischen und Umweltfaktoren.

Ein Großteil der Erkenntnisse, welche zum Verständnis der Entstehung der Migräne beitragen, stammt aus der funktionellen Bildgebung und aus elektrophysiologischen Studien. Trotz der vielfältigen Forschungsansätze sind die Ursachen der Erkrankung bei weitem nicht vollständig aufgeklärt, und abgeleitete Krankheitsmodelle haben in vielen Bereichen hypothetischen Charakter.

Für eine ausführliche Beschreibung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Migräne, siehe relevante Literatur (z.B. in [35, 36]).

Pathophysiologische Grundlagen

Eine tabellarische Zusammenfassung der pathophysiologischen Korrelate der Migräne, welche nach dem gegenwärtigen Modell zur Migräne-Pathophysiologie den unterschiedlichen Phasen der Migräne-Attacke zugeordnet werden, findet sich in Tabelle 3-2.

Gemäß dem gegenwärtigen neurovaskulären und neuroinflammatorischen Krankheitsmodell liegt der Migräne ein Ungleichgewicht im Neurotransmitter-Haushalt zugrunde, welches im zentralen und peripheren Nervensystem Adaptionsvorgänge hervorruft, die in der Folge die für die Schmerz- und neurogenen Entzündungsgeschehen verantwortlichen, zentralnervösen, vaskulären und inflammatorischen Prozesse steuern:

Die interiktale Phase ist durch eine verminderte serotonerge Neurotransmission gekennzeichnet, welche im Verdacht steht, das Auftreten von Migräne-Attacken zu begünstigen bzw. den Weg hierfür zu bereiten [17, 37]. Die für die Prodromalphase charakteristischen Symptome weisen auf eine Fehlregulation in homöostatischen Regelkreisen des Hypothalamus und auf eine dopaminerge Überaktivität hin [18-20]. In der durch neurologische Reiz- und Ausfallsymptome gezeichneten Auraphase ist eine Depolarisationswelle neuronaler und glialer Zellen zu beobachten (cortical spreading depression [CSD; Streudepolarisation]), welche eine Störung der Ionen-Zusammensetzung im Grenzbereich zwischen Neuronen und Gliazellen nahelegt. Parallel kommt es zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses [17, 38-40]. Die in der Kopfschmerzphase auftretenden

Migränekopfschmerzen werden schließlich auf eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems zurückgeführt, welche möglicherweise eine Folge der CSD und elektrophysiologischer Änderungen im Hirnstamm ist: Eine Hypothese (zumindest für die Migräne mit Aura) besagt, dass die durch die CSD-induzierte Freisetzung bestimmter Ionen, Neurotransmitter und Entzündungsmediatoren (z.B. H^+ , K^+ , Arachidonsäure, Adenosin, Stickstoffmonoxid, Glutamat) eine Veränderung des Blutflusses in zerebralen, pialen und duralen Gefäßen hervorruft und zu einer Aktivierung der trigeminovaskulären Afferenzen führt; in der Folge werden u.a. meningeale Nozizeptoren sensibilisiert und das aseptische neurogene Entzündungsgeschehen gefördert [35].

Das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) nimmt sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene eine wichtige Rolle im Schmerz- und neurogenen Entzündungsgeschehen ein. CGRP als Neuromodulator beeinflusst die Aktivität von Ionenkanälen, Rezeptoren und der Expressionsmuster cAMP Response Element Binding Protein (CREB)-regulierter Gene und trägt so vermutlich zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit bei. Zudem fördert CGRP die Sensitisierung von meningealen Nozizeptoren und die neurogene Inflammation, indem es den Blutfluss durch Weitstellung kleiner Gefäße erhöht und Zellen des Immunsystems rekrutiert [41, 42].

Genetische Faktoren

Als multifaktorielle Erkrankung weist die Migräne eine signifikante genetische Komponente auf. Bei ungefähr 50% der Migräne-Patienten findet sich ein weiterer Betroffener unter den Verwandten ersten Grades [43]. In einer populationsbasierten Familienstudie aus einem dänischen Personenregister wurde für Verwandte ersten Grades von Migräne-Patienten mit Aura ein 3,8-fach höheres Risiko ermittelt, selbst an Migräne mit Aura zu erkranken; für Verwandte ersten Grades von Patienten mit Migräne ohne Aura, selbst an einer Migräne ohne Aura zu erkranken, war das Risiko um den Faktor 1,9 erhöht, jeweils bezogen auf die zu erwartende Prävalenz der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung in dieser Region (5,5% für Männer bzw. 8,2% für Frauen) [44].

Bei der Identifikation potenzieller Suszeptibilitätsgene für die Entstehung der Migräne wird prinzipiell auf zwei Strategien zurückgegriffen, auf Genkopplungsanalysen und Assoziationsstudien. Mittels Genkopplungsuntersuchungen wurden bereits mehrere X-chromosomale und autosomale Genloci kartiert, in denen sich potenzielle krankheitsverursachende Gene befinden. Eine Vielzahl funktioneller Kandidatengene wurde mittels Assoziationsstudien identifiziert. Darunter befinden sich Gene, die für Enzyme und Rezeptoren des dopaminergen, serotonergen und glutamatergen Systems, für verschiedene proinflammatorische und vasoaktive Botenstoffe sowie für Komponenten des Gerinnungssystems kodieren. Eine ausführliche Beschreibung der identifizierten Suszeptibilitätsgene ist z.B. einer Veröffentlichung von Silberstein et al. zu entnehmen [45, 46].

Neben dem zuvor beschriebenen multifaktoriellen Vererbungsmodus stellt die familiäre hemiplegische Migräne (FHM) eine Migräneform dar, die im klassischen Sinne monogenetisch vererbt wird. Die FHM ist eine seltene und schwer verlaufende Unterform der Migräne (siehe auch Absatz zur Klassifikation der Migräne). In ungefähr der Hälfte der Familien mit einer FHM finden sich Mutationen im CACNA1A-Gen auf Chromosom 19p13 (FHM1) der Betroffenen [47], ungefähr 10 bis 20% der Familien weisen Mutationen im ATP1A2-Gen auf Chromosom 1q21–23 (FHM2) der Betroffenen auf [48]; der dritte identifizierte FHM-Lokus, SCNA1A, befindet sich auf Chromosom 2q [49]. Allen drei identifizierten Genen ist gemein, dass sie für Proteine kodieren, die den Transport von Ionen über neuronale oder Gliamembranen regulieren bzw. katalysieren.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

In der Altersgruppe der 20 bis 50-Jährigen sind Frauen ca. zwei- bis dreimal häufiger von Migräne betroffen als Männer [5, 50]. In dieser Altersgruppe findet sich auch der Häufigkeitsgipfel der Migräne. Mit zunehmendem Alter nimmt über beide Geschlechter die Prävalenz der Migräne ab und ändert bei vielen Patienten den Phänotyp [51, 52].

Umweltfaktoren und weitere Risikofaktoren

Bislang liegen nur wenige Untersuchungen zu Umweltfaktoren vor, welche die Entstehung einer Migräne potenziell begünstigen könnten. Kopfverletzungen erhöhen beispielsweise das Erkrankungsrisiko für solche Individuen, die bereits eine Familiengeschichte von Migräne-Fällen aufweisen. Auch sozioökonomische Faktoren scheinen mit der Erkrankung assoziiert zu sein, wobei nicht abschließend geklärt ist, ob diese Faktoren eine Folge der Erkrankung oder prädiktiv für die Erkrankung sind [5].

Von den Risikofaktoren der Krankheitsentstehung sind die sogenannten Triggerfaktoren zu unterscheiden, die vermutlich eine individuelle Migräne-Attacke auslösen können, möglicherweise aber auch schon den Beginn der Attacke signalisieren. Ungefähr drei Viertel der Patienten können Auslöser benennen, die bei ihnen möglicherweise eine Migräne-Attacke induzieren. Zu den häufigsten Faktoren gehören Stress, Hormonschwankungen bei Frauen, ausgelassene Mahlzeiten, Wetterumschwünge, unregelmäßiger Wach-Schlafrhythmus, Licht, Alkohol sowie olfaktorische und auditorische Reize [53].

Klassifikation und Diagnosekriterien der Migräne nach ICHD sowie Diagnosestellung

Die Klassifikation der Migräne erfolgt nach international anerkannten Kriterien, welche vom Headache Classification Committee der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society, IHS) erstellt wurden, und die einer regelmäßigen Aktualisierung unterliegen. Erklärtes Ziel der IHS ist es, Menschen mit Kopfschmerz-Erkrankungen zu helfen [54].

Die derzeitig aktuelle dritte Ausgabe der „The International Classification of Headache Disorders“, kurz ICHD genannt, stammt aus dem Jahr 2018 [23]. Die Grundprinzipien der Klassifikation zu der vorherigen Ausgabe 3 beta (2013) [55], der zweiten Ausgabe (2004) [56] und der ersten Ausgabe (1988) [57] blieben unverändert.

Die ICHD beschreibt neben der Migräne auch sämtliche anderen Kopfschmerzformen und nimmt die Klassifikation nach phänomenologischen und ätiologischen Aspekten vor. Der Aufbau der ICHD ist hierarchisch organisiert; hierbei wird zunächst zwischen primären und sekundären Kopfschmerzerkrankungen sowie schmerzhaften kranialen Neuropathien, anderen Gesichtsschmerzen und anderen Kopfschmerzerkrankungen unterschieden. Die primären Kopfschmerzerkrankungen, zu denen auch die Migräne gehört, zeichnen sich dadurch aus, dass der Kopfschmerz selbst die primäre Erkrankung darstellt und nicht Folge einer anderen Erkrankung ist.

Innerhalb der primären Kopfschmerzerkrankungen ist die Migräne auf der ersten Ebene (Ebene 1) als Hauptdiagnose angeordnet. Sie wird in der darunterliegenden Hierarchieebene in verschiedene Unterformen untergliedert, welche die Migräne ohne Aura (Ebene 1.1), die Migräne mit Aura (Ebene 1.2), die chronische Migräne (Ebene 1.3), die komplizierte Migräne (Ebene 1.4) und die wahrscheinliche Migräne (Ebene 1.5) einschließen. Diese Unterformen lassen sich in weitere Unterformen untergliedern. Details zur Klassifikation der Migräne nach ICHD-3 sind in Tabelle 3-3 gelistet.

Tabelle 3-3: Klassifikation der Migräne nach ICHD-3

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
Migräne ohne Aura		
1.1	G43.0	<ul style="list-style-type: none"> A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen. B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten. C. Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf: <ul style="list-style-type: none"> 1. Einseitige Lokalisation 2. Pulsierender Charakter 3. Mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung D. Während des Kopfschmerzes liegt mindestens eines der folgenden Begleitsymptome vor: <ul style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie E. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.
Migräne mit Aura		
1.2	G43.1	<ul style="list-style-type: none"> A. Mindestens zwei Attacken, welche die Kriterien B und C erfüllen. B. Mindestens eines der folgenden, vollständig reversiblen Aura-Symptome: <ul style="list-style-type: none"> 1. Visuell 2. Sensorisch 3. Sprechen und/oder Sprache 4. Motorisch 5. Hirnstamm

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
		<p>6. Retinal</p> <p>C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestens ein Aura-Symptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg 2. Zwei oder mehr Aura-Symptome treten nacheinander auf 3. Jedes Aura-Symptom dauert 5-60 Minuten an 4. Mindestens ein Aura-Symptom ist einseitig 5. Mindestens ein Aura-Symptom ist positiv 6. Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten <p>D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Migräne mit typischer Aura		
1.2.1	G43.10	<p>A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit Aura (1.2) und Kriterium B.</p> <p>B. Aura erfüllt folgende beiden Merkmale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vollständig reversible visuelle Symptome, Sensibilitätsstörungen und/oder Symptome rund um Sprechen/Sprache 2. Keine motorischen, Hirnstamm oder retinalen Symptome
<i>Typische Aura mit Kopfschmerz</i>		
1.2.1.1	G43.10	<p>A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit typischer Aura (1.2.1) und Kriterium B.</p> <p>B. Aura tritt in Begleitung von Kopfschmerz mit oder ohne Migränecharakteristik auf oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten.</p>
<i>Typische Aura ohne Kopfschmerz</i>		
1.2.1.2	G43.103	<p>A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit typischer Aura (1.2.1) und Kriterium B.</p> <p>B. Die Aura tritt nicht in Begleitung von Kopfschmerz auf und es folgt ihr auch innerhalb von 60 Minuten kein solcher.</p>
Migräne mit Hirnstammaura		
1.2.2	G43.103	<p>A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit Aura (1.2) und Kriterium B.</p> <p>B. Aura erfüllt beide Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestens zwei der folgenden, vollständig reversiblen, Hirnstamm-Symptome treten auf: <ol style="list-style-type: none"> a. Dysarthrie b. Schwindel c. Tinnitus d. Hörminderung e. Doppelbilder f. Ataxie (nicht auf sensibles Defizit zurückzuführen) g. Bewusstseinsstörung (Glasgow Coma Scale ≤ 13) 2. Keine motorischen oder retinalen Symptome

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
Hemiplegische Migräne		
1.2.3	G43.105	A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit Aura (1.2) und Kriterium B. B. Aura weist die folgenden Charakteristika auf: 1. Vollständig reversible motorische Schwäche 2. Vollständig reversible visuelle, sensible und/oder sprech-/sprachbezogene Symptome
Familiäre hemiplegische Migräne		
1.2.3.1	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine hemiplegische Migräne (1.2.3). B. Mindestens ein Verwandter ersten oder zweiten Grades hat ebenfalls Attacken gehabt, welche die Kriterien für eine hemiplegische Migräne (1.2.3) erfüllen.
Familiäre hemiplegische Migräne Typ 1		
1.2.3.1.1	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine familiäre hemiplegische Migräne (1.2.3.1). B. Mutation im CACNA1A Gen wurde nachgewiesen.
Familiäre hemiplegische Migräne Typ 2		
1.2.3.1.2	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine familiäre hemiplegische Migräne (1.2.3.1). B. Mutation im ATP1A2 Gen wurde nachgewiesen.
Familiäre hemiplegische Migräne Typ 3		
1.2.3.1.3	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine familiäre hemiplegische Migräne (1.2.3.1). B. Mutation im SCN1A Gen wurde nachgewiesen.
Familiäre hemiplegische Migräne, andere Loci		
1.2.3.1.4	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine familiäre hemiplegische Migräne (1.2.3.1). B. Genetische Tests zeigen keine Mutationen in den CACNA1A, ATP1A2 und SCN1A Genen.
Sporadische hemiplegische Migräne		
1.2.3.2	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine hemiplegische Migräne (1.2.3). B. Kein Verwandter ersten oder zweiten Grades erfüllt die Kriterien für eine hemiplegische Migräne (1.2.3).
Retinale Migräne		
1.2.4	G43.81	A. Attacken erfüllen die Kriterien für Migräne mit Aura (1.2) und Kriterium B. B. Aura ist charakterisiert durch: 1. Vollständig reversible, monokuläre, positive und/oder negative visuelle Phänomene (Flimmern, Skotome oder Blindheit). Der Befund sollte während der Attacke auf einem der beiden folgenden Wege oder durch beide bestätigt werden: a. Ärztliche Untersuchung des Gesichtsfelds

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
		<ul style="list-style-type: none"> b. Zeichnung eines monokulären Gesichtsfelddefekts durch den Patienten (nach vorangehender genauer Anleitung) 2. Mindestens zwei der folgenden Charakteristika sind erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> a. Aura entwickelt sich langsam über ≥ 5 Minuten b. Aura-Symptome halten 5-60 Minuten an c. Während oder innerhalb von 60 Minuten nach der Aura treten Kopfschmerzen auf C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären, und andere Ursachen einer Amaurosis fugax wurden ausgeschlossen.
Chronische Migräne		
1.3	G43.3	<ul style="list-style-type: none"> A. Kopfschmerz (Kopfschmerzen vom Spannungstyp und/oder Migräne-ähnlich) an ≥ 15 Tagen/Monat für > 3 Monate, welche die Kriterien B und C erfüllen. B. Bei Patienten mit mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D für Migräne ohne Aura (1.1) und/oder Kriterien B und C für Migräne mit Aura (1.2) erfüllen. C. An ≥ 8 Tagen pro Monat für > 3 Monate ist einer der folgenden Punkte erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> 1. Kriterien C und D für Migräne ohne Aura (1.1) 2. Kriterien B und C für Migräne mit Aura (1.2) 3. Patient geht bei Kopfschmerzbeginn von einer Migräne aus und der Kopfschmerz lässt sich durch ein Triptan- oder Ergotaminderivat lindern D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.
Migränekomplikationen		
<i>Status migrānosus</i>		
1.4.1	G43.2	<ul style="list-style-type: none"> A. Kopfschmerzattacke, welche Kriterien B und C erfüllt. B. Bei Patienten mit Migräne ohne Aura (1.1) und/oder Migräne mit Aura (1.2), und typisch für vorhergehende Attacken mit Ausnahme der Dauer und der Intensität. C. Der Kopfschmerz weist folgende beide Merkmale auf: <ul style="list-style-type: none"> 1. > 72 Stunden anhaltend 2. Schmerzen und/oder assoziierte Symptome sind stark beeinträchtigend D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien^a
Anhaltende Aura ohne Hirninfarkt		
1.4.2	G43.3	<p>A. Aura erfüllt Kriterium B.</p> <p>B. Aktuelle Attacke bei Patienten mit Migräne mit Aura (1.2) ist typisch für frühere Attacken mit der Ausnahme, dass ein oder mehrere Aurasymptom(e) für ≥ 1 Woche persistieren.</p> <p>C. Mit bildgebenden Verfahren gelingt kein Nachweis eines Hirninfarktes.</p> <p>D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Migränöser Infarkt		
1.4.3	G43.3	<p>A. Migräne-Attacke, welche Kriterien B und C erfüllt.</p> <p>B. Aktuelle Attacke bei Patienten mit Migräne mit Aura (1.2) ist typisch für frühere Attacken, mit der Ausnahme, dass ein oder mehrere Aurasymptom(e) für > 60 Minuten persistieren.</p> <p>C. Zerebrale Bildgebung zeigt einen ischämischen Infarkt in einem relevanten Hirnareal.</p> <p>D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Epileptische Anfälle, durch Migräneaura getriggert		
1.4.4	G43.3	<p>A. Epileptischer Anfall, der die diagnostischen Kriterien eines Epilepsietyps und Kriterium B erfüllt.</p> <p>B. Bei Patienten mit Migräne mit Aura (1.2) ereignet sich der epileptische Anfall während oder innerhalb einer Stunde nach einer Attacke mit Aura.</p> <p>C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Wahrscheinliche Migräne		
1.5	G43.83	<p>A. Attacke erfüllt alle (A-D) außer einem Kriterium für Patienten ohne Aura (1.1) oder alle (A-C) außer einem Kriterium für Patienten mit Aura (1.2).</p> <p>B. Attacken, die nicht die ICHD-3-Kriterien einer anderen Kopfschmerzkrankung erfüllen.</p> <p>C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Wahrscheinliche Migräne ohne Aura		
1.5.1	G43.83	<p>A. Attacke erfüllt alle (A-D) außer einem Kriterium für Patienten ohne Aura (1.1).</p> <p>B. Attacken, die nicht die ICHD-3-Kriterien einer anderen Kopfschmerzkrankung erfüllen.</p> <p>C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
Wahrscheinliche Migräne mit Aura		
1.5.2	G43.83	<p>A. Attacke erfüllt alle (A-C) außer einem Kriterium für Patienten mit Aura (1.2) oder eines Subtyps von dieser.</p> <p>B. Die Attacken erfüllen nicht die ICHD-3-Kriterien einer anderen Kopfschmerzkrankung.</p> <p>C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
<p>ATP1A2: ATPase Na⁺/K⁺ Transporting Subunit Alpha 2; CACNA1A: Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha 1 A; ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems; ICHD: International Classification of Headache Disorders; IHS: International Headache Society; SCN1A: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1.</p> <p>a: Nach ICHD-3 [23].</p> <p>Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die tabellarische Darstellung der episodischen Syndrome (Ebene 1.6: zyklisches Erbrechen, abdominelle Migräne, gutartiger paroxysmaler Schwindel, gutartiger paroxysmaler Schiefhals) verzichtet.</p>		

Im Folgenden werden die Migräne-Unterformen ab der 2. Hierarchieebene kurz zusammengefasst:

Die Migräne ohne Aura (1.1), früher auch als einfache Migräne bezeichnet, ist die häufigste Unterform der Migräne.

Die Migräne mit Aura (1.2), früher klassische Migräne genannt, liegt bei ca. einem Drittel der Patienten vor. Die Einzelsymptome des neurologischen Aura-Symptomkomplexes sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst. Bei der sehr selten auftretenden Migräne mit Hirnstammaura (früher auch Basilarismigräne), einer Unterform der Migräne mit Aura, sind die Aura-Symptome dem Hirnstamm zuzuordnen, wobei keine motorischen Defizite vorliegen. Dagegen ist die ebenfalls seltene familiäre hemiplegische Migräne, eine monogenetische Unterform der Migräne mit Aura, durch motorische Defizite gekennzeichnet.

Im Jahr 2013 wurde die chronische Migräne (1.3), nach nur leichter Modifikation der zweiten Auflage in der dritten Auflage fest integriert. Die Prävalenz der chronischen Migräne wird auf 1% bis zu 3% geschätzt [58]. Details zur chronischen Migräne sind weiter oben im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression beschrieben.

Die bei Migränekomplikationen (1.4) auftretenden neurologischen Störungen können länger andauern, also auch die einzelne Attacke überdauern. Beispiele sind der Status migränosus und die persistierende Aura ohne Hirninfarkt.

Die wahrscheinliche Migräne (1.5) ist charakterisiert durch Attacken und/oder Kopfschmerzen, denen ein erforderliches Merkmal fehlt, um die Kriterien einer der oben aufgeführten Migräne-Kopfschmerzformen vollständig zu erfüllen.

Episodische Syndrome, welche mit Migräne assoziiert sein könnten (1.6), wurden in der Vergangenheit einer Migräne-Unterform zugeordnet, die nur in der Kindheit auftritt. Allerdings können auch Erwachsene von dieser Unterform betroffen sein. Je nach Ausprägung liegen wiederkehrende Attacken mit starker Übelkeit und Erbrechen (zyklisches Erbrechen), episodisch auftretende mittellinienbetonte Bauchschmerzen (abdominelle Migräne) oder wiederkehrende kurze Schwindelattacken (gutartiger paroxysmaler Schwindel) vor.

ICHD in klinischer Forschung, Diagnostik und im Versorgungsalltag

Die Klassifikation der Migräne nach ICHD-3 spielt sowohl für die klinische Forschung als auch für die Diagnostik in der medizinischen Praxis eine wichtige Rolle, allerdings in unterschiedlichem Detailgrad. In der klinischen Praxis in Deutschland wird die Diagnosestellung und Kodierung nach der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) vorgenommen, die sich weitgehend mit der ICHD deckt, jedoch weniger detailliert ist. In klinischen Studien der letzten 20 bis 30 Jahre basieren die Diagnose-, Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten mit Migräne in der Regel auf der ICHD. Auch für die Auswertung der klinischen Endpunkte nach bestimmten Merkmalsausprägungen der Migräne, z.B. den Verlaufsformen episodisch oder chronisch, wird oftmals die ICHD herangezogen.

Evidenzbasierte klinische Leitlinien für die Behandlung von Kopfschmerzen stützen sich ebenfalls auf die ICHD-Klassifikation, so z.B. die deutsche, US-amerikanische und europäische Leitlinie [16, 59, 60]. Im klinischen Alltag wird die Diagnosestellung und die Auswahl der Akut- oder Prophylaktika-Medikation durch den Haus- oder Facharzt eher auf der obersten Ebene der Klassifikationshierarchie bzw. nach der weniger detaillierten ICD-10 vorgenommen. Bei differentialdiagnostischen Fragestellungen von Neurologen, Nervenärzten oder Kopfschmerzspezialisten gewinnt dagegen die ICHD zunehmend an Bedeutung.

Therapieoptionen und allgemeines Therapieziel

Im Jahr 2018 wurde die aktualisierte deutsche AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S1-Leitlinie zur Therapie der Migräne-Attacken und Prophylaxe der Migräne von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) herausgegeben [16]. In die Leitlinie sind u.a. auch die Empfehlungen der kanadischen Kopfschmerzgesellschaft, der französischen Kopfschmerzgesellschaft und des Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society eingeflossen.

Im Folgenden werden kurz die wesentlichen Aspekte der Migräne-Behandlung basierend auf der deutschen AWMF S1-Leitlinie vorgestellt, falls nicht abweichend spezifiziert.

Allgemein wird bei der Therapie der Migräne zwischen einer Akuttherapie und einer prophylaktischen Therapie unterschieden.

Akutmedikation

Die Akutmedikation dient der Behandlung der einzelnen Migräne-Attacke.

Bei leichteren und mittelstarken Migräne-Attacken kommen zunächst Analgetika wie die nicht-steroidalen Antirheumatika zur Anwendung (z.B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac). Bei mittelschweren bis schweren Migräne-Attacken, die nicht oder nicht ausreichend auf Analgetika ansprechen, wird die Einnahme von Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (Triptane) empfohlen. Hierzu gehören Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan.

Die Arzneimittel sollten bereits zu Beginn der Attacke eingenommen werden, da dann der Behandlungserfolg höher ist als zu einem späteren Zeitpunkt der Einnahme [61-64]. Zusätzlich können Anti-Emetika wie Metoclopramid oder Domperidon für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen sowie Anregung der Motilität des Magen-Darmtrakts zur Verbesserung der Resorption der oral eingenommenen Medikamente im Zuge einer Migräne-Attacke verwendet werden.

Von der Anwendung von Opiaten und Sedativa zur Behandlung der akuten Migräne-Attacke wird abgeraten, da die Wirksamkeit begrenzt ist, die Substanzen ein hohes Suchtpotenzial aufweisen und nach relativ kurzer Zeit zu Kopfschmerzen bei Medikamenten-Übergebrauch führen können [16].

Ein Risiko bei der Anwendung von Schmerzmitteln und Triptanen in der Akuttherapie der Migräne besteht in der Entwicklung eines Medikamenten-Übergebrauchs, der schließlich selbst Kopfschmerzen induzieren (sogenannter Medikamenten-induzierter Kopfschmerz) sowie zu weiteren gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann. Eine Zunahme des Risikos für die Entstehung von Kopfschmerzen aufgrund von Medikamenten-Übergebrauch wird nach ICHD-3 für Kombinationsanalgetika bei $n \geq 10$, für Monoanalgetika bei $n \geq 15$ und für Triptane bei $n \geq 10$ angenommen (Angaben jeweils in Einnahmetagen pro Monat).

Prophylaxe

Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräne-Attacken und die Vorbeugung der Entstehung von Medikamenten-Übergebrauch-Kopfschmerz.

Gemäß deutscher AWMF S1-Leitlinie ist die medikamentöse Prophylaxe der Migräne dann angezeigt, wenn ein besonderer Leidensdruck oder das Risiko für einen Medikamenten-Übergebrauch besteht und die Lebensqualität eingeschränkt ist. Zusätzliche, nicht evidenzbasierte Kriterien sind wie folgt:

- ≥ 3 Migräne-Attacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräne-Attacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Akuttherapie einschließlich der Triptane nicht ansprechen
- Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren
- bei Zunahme der Attackenhäufigkeit und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- bei komplizierten Migräne-Attacken mit beeinträchtigenden und/oder langanhaltenden Auren (z.B. hemiplegische Migräne)
- nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktsachen

Die AWMF S1-Leitlinie gibt einen Überblick über die verfügbaren Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe und differenziert hierbei nach Evidenz hinsichtlich der Studienlage (hohe vs. geringere Evidenz).

Gemäß AWMF S1-Leitlinie ist die prophylaktische Wirkung der Antihypertensiva Propranolol und Metoprolol, des Kalziumkanal-Blockers Flunarizin, der Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramamat sowie des Antidepressivums Amitriptylin am besten durch kontrollierte Studien belegt. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass Valproinsäure aufgrund der teratogenen Eigenschaften bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach Aufklärung über eine sichere Verhütung verordnet werden darf. Mit Ausnahme der Valproinsäure sind die zuvor genannten Arzneimittel (also Propranolol, Metoprolol, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin) in Deutschland für die Prophylaxe der Migräne zugelassen. Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie darf die Valproinsäure off-label dann angewendet werden, wenn eine Behandlung mit allen anderen zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist [65].

Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nimmt eine Sonderposition innerhalb der Prophylaktika ein, da es nur in der Therapie der chronischen Migräne (mit und ohne Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln) wirksam und entsprechend nur für diese Indikation zugelassen ist.

Im Jahr 2018 wurden die ersten monoklonalen Antikörper (Galcanzumab und Erenumab) für die Migräne-Prophylaxe in Europa zugelassen, welche beide die CGRP-vermittelte Signaltransduktion unterdrücken, indem sie an den Liganden bzw. den Rezeptor binden.

Tabelle 3-4 fasst die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe zusammen, wobei die Darstellung nach Wirkstoffklasse erfolgt (d.h. CGRP-Inhibitoren, Antihypertensiva, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Kalziumkanal-Blocker und Botulinum-Toxin). In Modul 2 sind nähere Angaben zur Art der Verabreichung und zum Wirkmechanismus dieser Arzneimittel zu finden.

Zu den Arzneimitteln mit geringerer Evidenzlage und fehlender Zulassung zählen gemäß der AWMF S1-Leitlinie Opipramol, Acetylsalicylsäure, Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) und Sartane.

Die Wahl des geeigneten Arzneimittels erfolgt nach der Evidenzlage des jeweiligen Arzneimittels, nach patienten-individuellen Kontraindikationen, antizipierten Nebenwirkungen, Zulassungsstatus und vorliegenden Begleiterkrankungen. Liegt beispielsweise bei Migräne-Patienten gleichzeitig eine Depression oder Angsterkrankung vor, wird als Mittel der ersten Wahl Amitriptylin empfohlen; für Migräne-Patienten mit Epilepsie wird die Anwendung von Topiramamat und ggf. Valproinsäure empfohlen.

Neben der medikamentösen Migräne-Prophylaxe können auch neuromodulierende Verfahren, Akupunktur und Psychotherapie zur Anwendung kommen. Weitere Details hierzu sind in der AWMF S1-Leitlinie zu finden.

Nach Übereinkunft der Fachgesellschaften gilt eine Migräne-Prophylaxe als wirksam, wenn die Häufigkeit der Migränen um mehr als 50% reduziert wird [16]. Die meisten oralen Migräne-Prophylaktika müssen langsam aufdosiert werden. Die Wirksamkeit der Prophylaxe kann dann ca. zwei Monate nach Erreichen der empfohlenen bzw. tolerierten Höchstdosis überprüft werden. Wird innerhalb dieser zwei Monate keine für den Patienten befriedigende Besserung der Migräne erzielt, soll in Einvernehmen mit den Patienten der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse stattfinden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Trotz des häufigen Auftretens der charakteristischen klinischen Manifestation und der resultierenden Beeinträchtigung in Lebensqualität ist die Migräne eine unterbehandelte Erkrankung. In einer longitudinalen Studie wurde beispielsweise gezeigt, dass weniger als 5% der Patienten mit chronischer Migräne sowohl einen Arzt aufsuchte, als auch eine korrekte Diagnose gestellt und schließlich eine angemessene Behandlung initiiert wurde [66].

In Abschnitt 3.2.1 sind die verfügbaren Arzneimittel zur akuten Behandlung der Migräne-Attacke und zur prophylaktischen Behandlung der Migräne im Überblick dargestellt.

Neben den in Deutschland für die Migräne-Prophylaxe zugelassenen Arzneimitteln (siehe Tabelle 3-4) werden auch Arzneimittel off-label eingesetzt, für die es eine nur begrenzte Evidenz bzgl. Wirksamkeit in der Prophylaxe der Migräne gibt. Mit Ausnahme von Galcanezumab und Erenumab wurde außerdem keines der bislang zugelassenen Arzneimittel ursprünglich für die Migräne-Prophylaxe entwickelt.

Tabelle 3-4 fasst die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Prophylaxe der Migräne nach Wirkstoffklasse zusammen, einschließlich der jeweiligen Limitationen in der Anwendung gemäß AWMF S1-Leitlinie.

Tabelle 3-4: In Deutschland zugelassene Medikamente zur Prophylaxe der Migräne nach Wirkstoffklasse

Wirkstoffklasse Wirkstoff	Nebenwirkungen (Auswahl nach AWMF S1-Leitlinie)	Kontraindikationen (Auswahl nach AWMF S1-Leitlinie)
CGRP-Inhibitoren		
Galcanezumab	Nicht zutreffend ^a .	Nicht zutreffend ^a .
Erenumab	Nicht zutreffend ^a .	Nicht zutreffend ^a .
Antihypertensiva		
Propranolol Metoprolol	Häufig: Müdigkeit, arterielle Hypotonie. Gelegentlich: Schlafstörungen, Schwindel. Selten: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, erektile Dysfunktion.	Absolut: atrioventrikulärer Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick- Sinus- Syndrom, Asthma bronchiale. Relativ: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression.

Wirkstoffklasse Wirkstoff	Nebenwirkungen (Auswahl nach AWMF S1-Leitlinie)	Kontraindikationen (Auswahl nach AWMF S1-Leitlinie)
Antikonvulsiva		
Topiramant	Häufigkeit: Müdigkeit, Schwindel, Tremor. Gelegentlich: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme. Selten: Leberfunktionsstörungen.	Absolut: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Lippen- Kiefer- Gaumenspalte oder Hypospadie), Frauen im gebärfähigen Alter, Alkoholmissbrauch.
Antidepressiva		
Amitriptylin	Häufig: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Gewichtszunahme.	Absolut: Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie, -adenom.
Kalziumkanal-Blocker		
Flunarizin	Häufig: Müdigkeit, Gewichtszunahme. Gelegentlich: gastrointestinale Beschwerden, Depression. Selten: Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid.	Absolut: Fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression. Relativ: M. Parkinson in der Familie.
Muskelrelaxans		
Clostridium- botulinum-Toxin Typ A	Gelegentlich: muskelkaterartige Beschwerden, kosmetisch unerwünschte Effekte, Nackenmuskelschwäche.	Absolut: Myasthenia gravis. Relativ: Antikoagulation.
<p>AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.</p> <p>a: Seit in Verkehr-Bringung wurde die AWMF S1-Leitlinie noch nicht aktualisiert.</p> <p>Absolute Kontraindikation beschreibt den absoluten Verzicht der Anwendung des jeweiligen Arzneimittels bei Vorliegen der Kontraindikation; relative Kontraindikation beschreibt die Anwendung des jeweiligen Arzneimittels unter der Bedingung, dass der erwartete Nutzen den zu befürchtenden Schaden aufwiegt.</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.</p> <p>Häufig unter Valproinsäure auftretende Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel und Tremor. Valproinsäure ist bei Leberfunktionsstörung, Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter und bei Alkoholmissbrauch kontraindiziert.</p> <p>Modifiziert nach [16].</p>		

Für die Dosisfindung einiger der in Tabelle 3-4 beschriebenen Arzneimittel ist oftmals eine Titration über mehrere Wochen erforderlich [67-72]. So kann erst zu einem relativ späten Zeitpunkt, in der Regel frühestens zwei Monate nach Therapiebeginn, der Therapieerfolg überprüft werden, um dann bei unzureichendem Ansprechen auf eine andere Wirkstoffklasse zu wechseln.

Bei vielen der herkömmlichen Arzneimittel ist die Einnahme mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet, wie kognitive Defizite, Psychose, Depression, Blasenstörungen, Herzrhythmusstörungen, Parkinsonoid, Müdigkeit, Schwindel oder Tremor. Weitere Einschränkungen in der Anwendung sind die teils vielfältigen Kontraindikationen, Warnhinweise, Wechselwirkungen und die Notwendigkeit der Kontrolle von Laborwerten oder der Durchführung eines Elektrokardiogramms [73]. Für eine vollständige Beschreibung der dokumentierten Nebenwirkungen, siehe [67-72].

Darüber hinaus werden 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 [74-77]. Schätzungen zufolge ist speziell bei Patienten mit chronischer Migräne die Absetzrate besonders hoch. In einer großen retrospektiven Analyse mit 8.688 Patienten mit chronischer Migräne betrug die Therapietreue nach sechs Monaten nur noch knapp 30% und sank nach zwölf Monaten weiter auf ca. 20% ab [78]. Die geringe Therapietreue führt zu einem erhöhten Risiko des Medikamenten-Übergebrauchs, der Krankheitsprogression und zunehmenden Einschränkungen und bedingt schließlich, dass bei diesen Patienten der mögliche Effekt des Prophylaktikums nicht voll ausgeschöpft werden kann.

Zusammenfassend besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und verträglicheren Migräne-Prophylaktika. Sie sollten zielgerichtet und schnell wirken, die Häufigkeit des Auftretens der Migränekopfschmerzen deutlich reduzieren, dabei gut verträglich sein, sodass sie ausreichend lange angewendet werden können. Damit sollte letztendlich die Lebensqualität der Betroffenen verbessert und die negativen psychosozialen Folgen der Erkrankung gemindert werden [79-82].

Galcanezumab erfüllt nach Auffassung des pU mehrere Anforderungen im therapeutischen Bedarf für Patienten mit Migräne: die klinischen Daten aus den pivotalen Phase 3 Studien belegen eine unter Galcanezumab auftretende Verringerung der Krankheitslast und eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Patienten bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil. Der Wirkeintritt erfolgt bereits innerhalb der ersten Woche, die Wirksamkeit ist anhaltend, die Abbruchrate sehr gering. Auch die Selbstbewertung der Patienten zeigt rasch eine Abnahme der Schwere der Erkrankung. Zudem ist mit Galcanezumab eine Abnahme der Anwendung von Akutmedikamenten zu beobachten. Gerade auch für Patienten, die auf vorherige Prophylaktika nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben - also schwer behandelbar waren - konnte die Wirksamkeit von Galcanezumab nachgewiesen werden [83-90].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Studien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Es konnten zwei bevölkerungsbasierte epidemiologische Studien zur Prävalenz der Migräne in Deutschland identifiziert werden.

Die „German Headache Consortium Study“ ist eine populationsbasierte, longitudinale Kohortenstudie zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von primären Kopfschmerzerkrankungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Zwischen 2003 und 2005 wurden 9.944 Teilnehmer zwischen 18 und 65 Jahren befragt. Der eingesetzte Fragebogen orientierte sich an den ICHD-2-Kriterien zur Klassifikation der einzelnen Kopfschmerzerkrankungen [52]. Weitere Informationen zu den aktuell gültigen ICHD-Kriterien sind im Abschnitt 3.2.1 aufgeführt.

Die zweite Studie von Radtke et al. stellt eine bundesweite telefonische Befragung einer repräsentativen Stichprobe der über 18-jährigen Bevölkerung in Deutschland dar. Im Jahr 2004 wurden 7.341 Teilnehmer mit einem standardisierten telefonischen Interview zu ihren Kopfschmerzen befragt. Die Diagnosestellung der Migräne erfolgte ebenfalls nach ICHD-2-Kriterien [51].

Die Angaben zur 12-Monats-Prävalenz für Migräne aus beiden Studien reichen von 10,6% [51] bis 13,4% [52]. Damit ist die Prävalenz in Deutschland vergleichbar mit derjenigen in anderen europäischen Ländern [52]; beispielsweise wurde in der Eurolight Studie die Prävalenz der Migräne in Europa mit 14,7% angegeben [91].

Beide epidemiologische Studien berichten von alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der 12-Monats-Prävalenz der Migräne. Frauen weisen beispielsweise eine zwei- bis dreimal höhere 12-Monats-Prävalenz als Männer auf [51, 52]. In der „German Headache Consortium Study“ ist die 12-Monats-Prävalenz der Migräne bei Frauen zwischen 26 und 55 Jahren und bei Männern zwischen 18 und 45 Jahren am höchsten, danach ist eine starke Abnahme der Prävalenz zu beobachten (siehe Tabelle 3-5). Ähnlich sinkende Prävalenzraten in höheren Altersgruppen werden in der Studie von Radtke et al. berichtet [51].

Tabelle 3-5: 12-Monatsprävalenz für Migräne (%) in Deutschland

Altersspanne	Frauen (%)	Männer (%)	Insgesamt (%)
18-25 Jahre	17,8	7,5	12,9
26-35 Jahre	20,4	9,4	15,3
36-45 Jahre	23,9	9,1	16,9
46-55 Jahre	20,4	5,8	13,5
56-66 Jahre	11,6	4,3	8,1
Insgesamt	19,1	7,1	13,4
Quelle: [52].			

Nur wenige Patienten mit Migräne weisen eine chronische Verlaufsform der Migräne auf. Eine Analyse der Daten der DMKG, die 7.417 Erwachsene in Deutschland mit einem standardisierten Fragebogen der IHS befragt hat, zeigt eine Prävalenz von 0,2% der chronischen Migräne in Deutschland auf [92]. Die „German Headache Consortium Study“ berichtet eine Prävalenz der chronischen Migräne in Deutschland von 1,1% [52]. Europäische Studien berichten Prävalenzen bis 2,4%, wobei in den Studien teils unterschiedliche Kriterien für eine chronische Migräne angelegt wurden [93].

Die administrative Prävalenz der Migräne, die sich aus Abrechnungsdaten ergibt, liegt jedoch deutlich unter der Prävalenz, die in bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien berichtet wird. Der Arztreport der BARMER aus dem Jahr 2017 berichtet den Anteil der Bevölkerung mit Kopfschmerz-Diagnosen für das Jahr 2015. Für die Diagnose Migräne (G43.-) wird ein Anteil von 4,5% bezogen auf die Gesamtstichprobe ausgewiesen, wobei sich der Anteil zwischen Männern (2,1%) und Frauen (6,5%) unterscheidet. Für den ICD-10-GM Code G43.3, dem laut IHS die chronische Migräne zuzuordnen ist [56], wird ein Anteil von 0,08% berichtet (Männer: 0,04% und Frauen: 0,12%) [94]. In einem aktuelleren Report der BARMER, der Daten für das Jahr 2016 umfasst, fehlen spezifische Angaben zur chronischen Migräne bzw. zum ICD-10-GM Code G43.3. Für alle Migräne-Diagnosen (G43.-) wird jedoch eine leicht höhere administrative Prävalenz (Gesamt: 4,8%; Männer: 2,3%; Frauen: 7,2%) im Vergleich zum Vorjahr berichtet [95]. Der BARMER-Arztreport benennt den hochgerechneten Anteil an Personen in Deutschland, bei denen eine Migräne-Diagnose mindestens einmal innerhalb des Jahres 2015 bzw. 2016 im Rahmen der ambulanten ärztlichen Versorgung dokumentiert wurde. Eine vom pU in Auftrag gegebene GKV-Routinedatenanalyse (mit Daten deutscher Betriebskrankenkassen, BKK), die das in der Versorgungsforschung gängige M2Q-Kriterium zur Diagnosevalidierung angewandt hat und im nachfolgenden Abschnitt genauer beschrieben wird, berichtet etwas geringere administrative Prävalenzraten (extrapoliert auf alle erwachsenen GKV-Versicherten) für das Jahr 2016 (Gesamt: 3,98%, Männer: 1,60%; Frauen: 6,09%). Ein ähnlicher Anteil von 3,5% wird für erwachsene Versicherte der AOK Nordost für das Jahr 2016 berichtet [96].

In dem Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2016 der in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse wiesen 3% aller Patienten mit einer Migräne-Diagnose (G43.-) eine nach dem M2Q-Kriterium gesicherte G43.3 Diagnose auf, zu der neben der komplizierten Migräne auch die chronische Migräne zuzuordnen ist [97].

In der Literatur werden auf Basis einer Analyse von Daten der DMKG Inzidenzraten der Migräne von 0% bis 3,3% berichtet, wobei die Inzidenzraten für Frauen höher sind als für Männer [98]. In der GKV-Routinedatenanalyse werden für die Jahre 2011 bis 2015 administrative Inzidenzraten von 0,40% bis 0,44% berichtet, die Inzidenzraten für Frauen sind auch hier höher als für Männer (0,58% bis 0,64% vs. 0,19% bis 0,22%) [97].

Herleitung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten mit Migräne in Deutschland

Galcanzumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat [99]. Zur Herleitung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten mit Migräne in Deutschland (siehe Tabelle 3-6) wird aus nachfolgenden Gründen auf die administrative, versorgungsrelevante Prävalenz und nicht auf die Prävalenz aus bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien zurückgegriffen: Es wird vermutet, dass Migräne-Patienten, bei denen bisher keine Diagnose gestellt wurde, eine leichtere Krankheitsausprägung aufweisen (episodische niederfrequente Migräne), beispielsweise charakterisiert durch seltenere Migräne-Attacken, gutes Ansprechen auf die Akutmedikation, längere beschwerdefreie Intervalle oder eine leichtere Symptomausprägung. Patienten, deren Symptome mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zufriedenstellend gelindert werden können, werden Ärzte wahrscheinlich nicht wegen der Migräne konsultieren, keine Migräne-Diagnose erhalten und somit auch keine medikamentöse Prophylaxe verordnet bekommen. Bei dieser Patientenpopulation wäre zudem – nach den Leitlinien – eine medikamentöse Migräne-Prophylaxe nicht indiziert (siehe Abschnitt 3.2.1).

Zur Quantifizierung der Größe der Teilpopulationen und zur Bestimmung der administrativen Prävalenz der Migräne in der GKV wurde vom pU eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von Daten mehrerer BKK in Auftrag gegeben. Hauptziel der GKV-Routinedatenanalyse war es, die Epidemiologie und Verschreibungsmuster bei Patienten mit Migräne in Deutschland auf der Grundlage einer für die GKV repräsentativen Stichprobe zu schätzen [97].

Die Daten für diese retrospektive Beobachtungsstudie wurden aus der zentralen Datenbank eines Anbieters gewonnen, die routinemäßig erhobene anonymisierte Datensätze stationärer und ambulanter Patienten mehrerer BKK bundesweit beinhaltet, welche u.a. Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Beschäftigungsstatus, Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes, ICD-10-GM-Codes, Einheitlicher Bewertungsmaßstab-Ziffern (EBM-Ziffern), Pharmazentralnummern (PZN) und die anatomischen-therapeutisch-chemischen Klassifikationssysteme (ATC-Codes) umfassen. Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasste neun Jahre (2008 bis 2016), d.h. Personen konnten bis zum Jahr 2008 in den Daten zurückverfolgt werden (bei durchgängigem Versichertenstatus bei den entsprechenden BKK). Für das Jahr 2016 lagen anonymisierte Datensätze von ca. 4,3 Millionen Versicherten vor, die

hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentativ für die Versicherten der deutschen GKV waren [97]. In die Analyse wurden erwachsene Versicherte mit einer gesicherten Migräne-Diagnose eingeschlossen. Eine Migräne-Diagnose wurde als gesichert gewertet, wenn in mindestens zwei Quartalen innerhalb eines Jahres eine Migräne-Diagnose (G43.-, ICD-10-GM) im ambulanten Bereich kodiert wurde (M2Q-Kriterium) oder eine Haupt- oder Nebendiagnose Migräne aus einem stationären Aufenthalt in den Daten vorlag. Dieses Vorgehen dient der Nicht-Berücksichtigung von Kodierungsartefakten. Allerdings werden durch die Anwendung des M2Q-Kriteriums diejenigen ambulanten Fälle im Jahr 2016 nicht berücksichtigt, die einmal eine Migräne-Diagnose in 2016 gestellt bekamen, sowie einmal zu Beginn des Folgejahres. Dadurch kann es zu einer Unterschätzung der Patienten mit sicherer Migräne-Diagnose kommen.

Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl diagnostizierter Migräne-Patienten (≥ 18 Jahre) in Deutschland

Population	Anzahl
Bevölkerungsstand in Deutschland	82.979.100 ^a
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland	69.702.444 (82.979.100 * 84% ^b)
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43)	2.774.157 (69.702.444 * 3,98% ^c)
a: Bevölkerungsstand in Deutschland am 31.09.2018 [100]. b: Wert aus der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung von Destatis für Deutschland für die Jahre 2017 bis 2019 [101]. c: Administrative Prävalenz Migräne (G43) für das Jahr 2016 [97].	

Als administrative Prävalenz der Migräne für das Jahr 2016 wird in der retrospektiven Beobachtungsstudie auf Basis von BKK-Daten ein extrapoliertes Wert für alle erwachsenen GKV-Versicherten von 3,98% ermittelt (Männer: 1,60%; Frauen: 6,09%). Zur Bestimmung der erwachsenen Bevölkerung mit Migräne-Diagnose in Deutschland werden die zuletzt verfügbaren Zahlen zur Bevölkerungsgröße herangezogen. Entsprechend Destatis beläuft sich der deutsche Bevölkerungsstand (basierend auf der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011) aktuell auf rund 82,98 Millionen (82.979.100; Stand: 30. September 2018) [100]. Der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung von Destatis für Deutschland ist zu entnehmen, dass in den Jahren 2017 bis 2019 84% der Bevölkerung mindestens 18 Jahre alt sein wird [101]. Damit errechnet sich eine erwachsene Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43) von rund 2,8 Millionen (2.774.157).

Ausgehend von der berechneten erwachsenen Bevölkerung in Deutschland mit Migräne werden nachfolgend die Größen der Teilpopulationen A bis C hergeleitet.

Herleitung der Größe der Teilpopulation A

Die durch die Fragestellung A definierte Teilpopulation A umfasst unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

Da die Routinedaten der GKV keine klinischen Daten in Form direkter Angaben über die Nicht-Eignung für bestimmte Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe (bspw. Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin; Kontraindikationen für die jeweiligen Arzneimittel, siehe Abschnitt 3.2.2) beinhalten und auch keine Informationen über das Ansprechen oder die Verträglichkeit eines spezifischen verordneten Arzneimittels zur Migräne-Prophylaxe liefern, wird eine Annäherung an die Teilpopulation A durch die Population von Patienten vorgenommen, die entweder keine oder ein bis drei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen) im Beobachtungszeitraum verordnet bekamen.

Patienten, die Arzneimittel aus vier unterschiedlichen Wirkstoffklassen verordnet bekamen (also Metoprolol und/oder Propranolol, Amitriptylin, Flunarizin und Topiramat) wurden zur Schätzung der Teilpopulation A nicht selektiert, weil diese Patienten bereits alle als ZVT benannten Optionen verordnet bekamen und damit der Teilpopulation B zuzuordnen sind. Patienten, die bereits Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A verordnet bekamen, sind ebenfalls nicht der Teilpopulation A zuzuordnen, weil diese erst verordnet werden dürfen, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war, wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder kontraindiziert war.

Da die zugrundeliegende Datenbank keine direkte Information hinsichtlich der Nicht-Eignung für bestimmte Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe enthält, kann es zu einer Unterschätzung der Populationsgröße von Patienten mit ein bis drei prophylaktischen Medikationen (Wirkstoffklassen) kommen. Andererseits kann es durch die fehlende Information des Ansprechens auch zu einer Überschätzung dieser Populationsgröße kommen, da Patienten potenziell auf eine Prophylaxe angesprochen haben und dann keiner weiteren Prophylaxe mehr bedürften.

Zur Validierung werden zusätzlich die Deutschland-spezifischen Ergebnisse des „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ aus dem Jahr 2017 herangezogen, einer punktuellen kombinierten Befragung von Ärzten sowie Patienten mit der Diagnose Migräne in mehreren europäischen Ländern (für weitere Informationen zur Methodik siehe [102]). In Deutschland nahmen 51 Hausärzte und 40 Neurologen teil, die anonymisierte Daten (bspw. Häufigkeit von Migränekopfschmerzen, Behandlungspraxis, verschriebene Medikamente) zu 810 Patienten lieferten [103]. Die Adelphi-Daten bieten Informationen über die komplette medikamentöse Vorgeschichte der eingeschlossenen Patienten (keine Medikation bis vier prophylaktische Medikationen). Die Ergebnisse berücksichtigen auch in der AWMF S1-Leitlinie empfohlene Medikamente zur Prophylaxe von Migräne-Attacken.

Im Folgenden wird die weitere Herleitung der Größe der Teilpopulation A aufgeführt. Zur besseren Übersicht ist die Herleitung am Ende des Abschnitts grafisch in Abbildung 3-1 dargestellt.

Herleitung der Anzahl unbehandelter Patienten (ohne bisherige medikamentöse Prophylaxe) und von Patienten mit ein bis drei prophylaktischen Medikationen (Wirkstoffklassen)

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl unbehandelter Patienten (ohne bisherige medikamentöse Prophylaxe) und von Patienten mit ein bis drei prophylaktischen Medikationen

Population	Anzahl
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43)	2.774.157
Unbehandelte Patienten (ohne bisherige medikamentöse Prophylaxe)	2.148.585-2.155.797 untere Spanne: 2.774.157 * 77,45% ^a obere Spanne: 2.774.157 * 77,71% ^b
Patienten mit ein bis drei prophylaktischen Medikationen (Wirkstoffklassen)	588.399-621.966 untere Spanne: 2.774.157 * 21,21% ^c obere Spanne: 2.774.157 * 22,42% ^d
<p>a: Anteil der Patienten mit Migräne-Diagnose ohne medikamentöse Prophylaxe (Arztbefragung) [103].</p> <p>b: Anteil der Patienten mit gesicherter Migräne-Diagnose (M2Q-Kriterium), die im Beobachtungszeitraum keine medikamentöse Prophylaxe verordnet bekamen [97].</p> <p>c: Anteil der Patienten mit gesicherter Migräne-Diagnose (M2Q-Kriterium), die im Beobachtungszeitraum ein bis drei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen [97].</p> <p>d: Anteil der Patienten mit Migräne-Diagnose mit ein bis drei prophylaktischen Medikationen (Arztbefragung) [103].</p>	

Zur Selektion der Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose in den analysierten GKV-Routinedaten, die bislang keine medikamentöse Prophylaxe verordnet bekommen haben, wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die in dem Beobachtungszeitraum keine in Deutschland zugelassenen oder durch einen Off-Label-Use-Beschluss (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) verordnungsfähigen, medikamentösen Prophylaxen verordnet bekamen. Es wurden also Patienten selektiert, die weder Metoprolol, Propranolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin, Valproinsäure noch Clostridium-botulinum-Toxin Typ A in dem beobachteten Zeitraum verordnet bekamen. Da die genannten Arzneimittel nicht nur zur Migräne-Prophylaxe zugelassen, sondern auch bei anderen Krankheiten indiziert sind, wurden nur Verordnungen berücksichtigt, wenn im selben Quartal eine Migräne-Diagnose vorlag [97]. In der BKK-Studienpopulation bekamen 77,71% der Patienten mit einer Migräne-Diagnose keine medikamentöse Prophylaxe im Beobachtungszeitraum verordnet [97]. Bei angenommenen 2.774.157 diagnostizierten erwachsenen Migräne-Patienten in Deutschland und einem Anteil von 77,71% unbehandelten Patienten errechnen sich 2.155.797 Patienten in Deutschland ohne medikamentöse Prophylaxe.

In den Daten des „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ aus dem Jahr 2017 liegen für 785 Patienten vollständige Informationen zur medikamentösen Vorgeschichte vor (Akutmedikation und prophylaktische Medikation). 77,45% der zufällig eingeschlossenen Patienten waren zum Befragungszeitpunkt naiv in Bezug auf prophylaktische Medikationen [103]. Bei angenommenen 2.774.157 diagnostizierten erwachsenen Migräne-Patienten in Deutschland und einem Anteil von 77,45% unbehandelten Patienten errechnen sich unter Heranziehen der Adelphi-Daten 2.148.585 Patienten in Deutschland ohne medikamentöse Prophylaxe. Die Adelphi-Daten aus dem Jahr 2017 und die verwendeten GKV-Routinedaten aus dem Jahr 2016 weisen vergleichbare Anteile für Patienten ohne bisherige prophylaktische Medikationen auf, sodass sich eine enge Spanne von 2.148.585-2.155.797 Patienten in Deutschland ergibt.

Bei der Bestimmung der Populationsgröße von Patienten, die ein bis drei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen, müssen die vom G-BA festgelegten ZVT beachtet werden (siehe Abschnitt 3.1.1). Um die Größe der Teilpopulation A zu schätzen, wurden entsprechend aus den herangezogenen GKV-Routinedaten Patienten selektiert, die nur Arzneimittel aus einer, zwei oder drei Wirkstoffklassen der festgelegten ZVT im beobachteten Zeitraum verordnet bekamen (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Operationalisierung zur Selektion von Patienten, die Arzneimittel aus ein bis drei Wirkstoffklassen verordnet bekamen

Bisher verordnete Wirkstoffklassen	Definition
Arzneimittel nur einer Wirkstoffklasse	Metoprolol und/oder Propranolol (kein Flunarizin, kein Topiramat, kein Amitriptylin, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Flunarizin (kein Metoprolol und/oder Propranolol, kein Topiramat, kein Amitriptylin, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Topiramat (kein Metoprolol und/oder Propranolol, kein Flunarizin, kein Amitriptylin, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Amitriptylin (kein Metoprolol und/oder Propranolol, kein Flunarizin, kein Topiramat, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
Arzneimittel aus nur zwei Wirkstoffklassen	Metoprolol und/oder Propranolol und Amitriptylin (kein Flunarizin, kein Topiramat, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Metoprolol und/oder Propranolol und Flunarizin (kein Amitriptylin, kein Topiramat, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)

Bisher verordnete Wirkstoffklassen	Definition
	Metoprolol und/oder Propranolol und Topiramamat (kein Flunarizin, kein Amitriptylin, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Amitriptylin und Flunarizin (kein Metoprolol, kein Propranolol, kein Topiramamat, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Amitriptylin und Topiramamat (kein Metoprolol, kein Propranolol, kein Flunarizin, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Flunarizin und Topiramamat (kein Metoprolol, kein Propranolol, kein Amitriptylin, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
Arzneimittel aus nur drei Wirkstoffklassen	Metoprolol und/oder Propranolol und Amitriptylin und Flunarizin (kein Topiramamat, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Metoprolol und/oder Propranolol und Amitriptylin und Topiramamat (kein Flunarizin, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Metoprolol und/oder Propranolol und Flunarizin und Topiramamat (kein Amitriptylin, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)
	Amitriptylin und Flunarizin und Topiramamat (kein Metoprolol, kein Propranolol, keine Valproinsäure, kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A)

Die Anteile der Patienten, die Arzneimittel einer, zweier oder dreier Wirkstoffklassen verordnet bekamen, sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Den Adelphi-Daten können ebenso Informationen über den Anteil von Patienten mit ein bis drei vorherigen prophylaktischen Medikationen entnommen werden. Hier sind jedoch keine differenzierten Informationen darüber enthalten, welche spezifischen Arzneimittel Patienten zur Prophylaxe verordnet bekamen, da lediglich Informationen zu übergeordneten Wirkstoffklassen vorliegen. Somit werden gegebenenfalls auch Patienten berücksichtigt, die andere Arzneimittel zur Prophylaxe verordnet bekamen, als die genannten ZVT. Die so berechneten Anteile sind ebenfalls in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Anteile von Patienten mit ein bis drei vorherigen medikamentösen Prophylaxen (Wirkstoffklassen)

Population	Anteil an allen diagnostizierten Migräne-Patienten (BKK)	Anteil an allen diagnostizierten Migräne-Patienten (Adelphi)
Patienten, die Arzneimittel einer Wirkstoffklasse verordnet bekommen haben.	17,83% ^a	20,89%
Patienten, die Arzneimittel aus zwei Wirkstoffklassen verordnet bekommen haben.	2,92% ^a	1,27%
Patienten, die Arzneimittel aus drei Wirkstoffklassen verordnet bekommen haben.	0,46% ^a	0,26%
BKK: Betriebskrankenkassen. a: Jeweils für die Indikation zugelassene, verordnungsfähige, prophylaktische Medikationen (Operationalisierung siehe Tabelle 3-8).		

Insgesamt haben 21,21% (17,83% + 2,92% + 0,46%) aller diagnostizierten Migräne-Patienten gemäß den GKV-Routinedaten Arzneimittel aus ein bis drei Wirkstoffklassen zur medikamentösen Prophylaxe verordnet bekommen. Somit werden insgesamt 588.399 Patienten ermittelt, die ein bis drei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen ($2.774.157 * 21,21\% = 588.399$).

Gemäß den Adelphi-Daten bekamen 22,42% (20,89% + 1,27% + 0,26%) der Migräne-Patienten ein bis drei medikamentöse Prophylaxen. Anhand dieser Datenquelle werden 621.966 Migräne-Patienten in Deutschland ermittelt, die bereits ein bis drei prophylaktischen Medikationen bekamen ($2.774.157 * 22,42\% = 621.966$).

Herleitung der Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (unbehandelt und mit medikamentösen Prophylaxen aus ein bis drei Wirkstoffklassen)

Da die BKK-Studie keine Angaben über die Anzahl von Migränetagen liefert, können die Daten zu Migränetagen einzig dem „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ aus dem Jahr 2017 entnommen werden (operationalisiert über Migränekopfschmerztag) [103].

Tabelle 3-10: Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (unbehandelt und mit medikamentösen Prophylaxen aus ein bis drei Wirkstoffklassen)

Population	Anzahl
Unbehandelte Patienten (ohne bisherige medikamentöse Prophylaxe) mit mindestens vier Migränetagen pro Monat.	1.222.545-1.226.649 untere Spanne: 2.148.585 * 56,9% ^a obere Spanne: 2.155.797 * 56,9% ^a
Patienten mit ein bis drei prophylaktischen Medikationen (Wirkstoffklassen) und mindestens vier Migränetagen pro Monat.	401.288-424.181 untere Spanne: 588.399 * 68,2% ^b obere Spanne: 621.966 * 68,2% ^b
a: Anteil für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (Grundgesamtheit: Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe) [103].	
b: Anteil für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (Grundgesamtheit: Patienten mit ein bis drei vorherigen medikamentösen Prophylaxen (Wirkstoffklassen) [103].	

Von den Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe hatten 56,9% mindestens vier Migränetage pro Monat (4-7 Tage: 42,3%, 8-14 Tage: 11,7%, ≥ 15 Tage: 2,9%). Von den Patienten, die ein bis drei medikamentöse Prophylaxen (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen, hatten 68,2% mindestens vier Migränetage pro Monat (4-7 Tage: 40,3%, 8-14 Tage: 23,3%; ≥ 15 Tage: 4,6%) [103].

Unter Zugrundelegung dieser Anteile errechnet sich eine Spanne von 1.222.545-1.226.649 unbehandelter Patienten (ohne medikamentöse Migräne-Prophylaxe) mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (untere Spanne: 2.148.585 * 56,9%; obere Spanne: 2.155.797 * 56,9%) sowie eine Spanne von 401.288-424.181 Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat und ein bis drei medikamentösen Prophylaxen (Wirkstoffklassen) (untere Spanne: 588.399 * 68,2%; obere Spanne: 621.966 * 68,2%) [103].

Damit ergibt sich in Deutschland eine Spanne für die Gesamtgröße von Teilpopulation A von 1.627.937-1.646.726 Patienten (untere Spanne basierend auf GKV-Routinedaten: 1.226.649 + 401.288; obere Spanne basierend auf Adelphi-Daten: 1.222.545 + 424.181). Das Vorgehen zur Herleitung der Teilpopulation A ist in Abbildung 3-1 zusammengefasst.

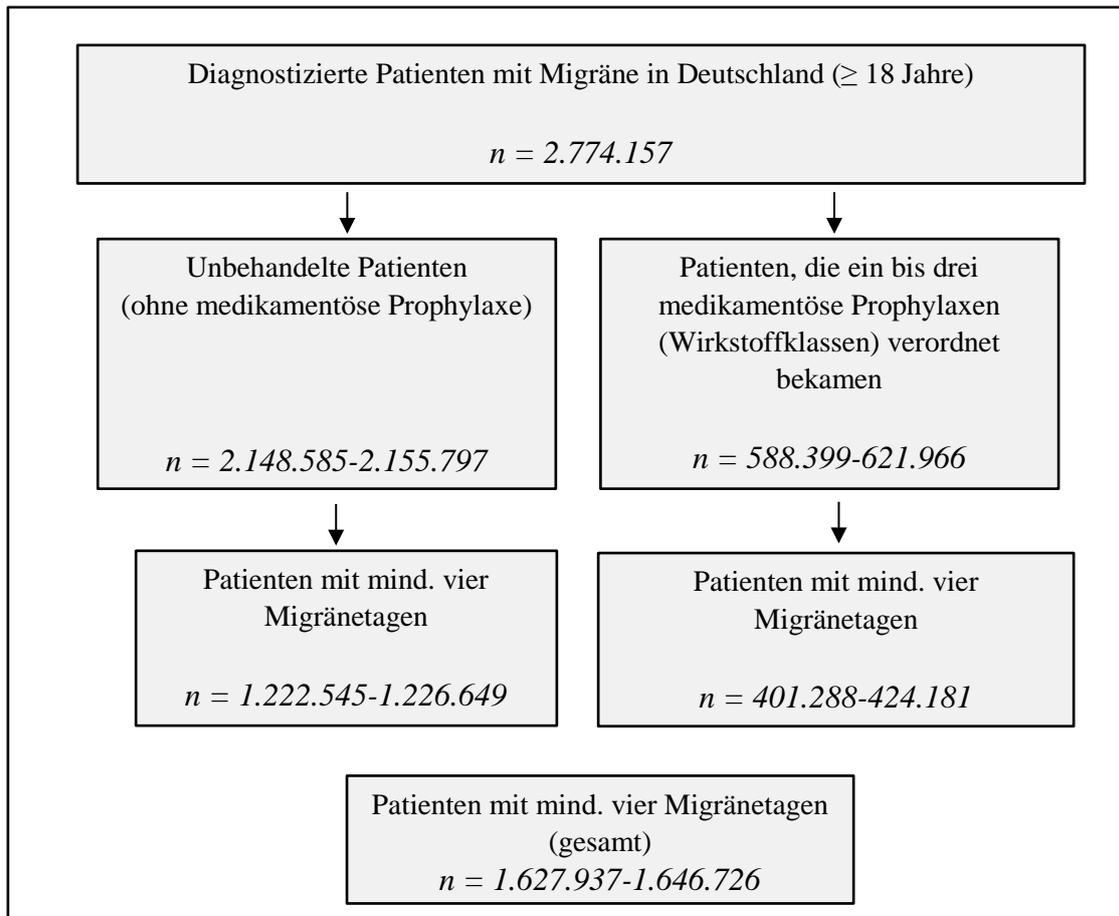


Abbildung 3-1: Herleitung der Anzahl unbehandelter Patienten sowie von Patienten, die ein bis drei medikamentöse Prophylaxen (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen (jeweils mit mindestens vier Migränetagern)

Herleitung der Größe der Teilpopulation B

Die durch die Fragestellung B definierte Teilpopulation B umfasst Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind. Die in der Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) sind Metoprolol und/oder Propranolol (Antihypertensiva), Flunarizin (Kalziumkanal-Blocker), Topiramaten (Antikonvulsiva) und Amitriptylin (Antidepressiva) (siehe Abschnitt 3.1.1).

Zur Abschätzung des prozentualen Anteils von Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, wird auf die GKV-Routinedaten der oben bereits vorgestellten retrospektiven Beobachtungsstudie zurückgegriffen.

Da die GKV-Routinedaten, wie oben bereits erwähnt, keine direkten Angaben über die Nicht-Eignung für bestimmte Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe beinhalten und auch keine Informationen über das Ansprechen oder die Verträglichkeit eines spezifischen verordneten Arzneimittels zur Migräne-Prophylaxe liefern, wird eine Annäherung der Größe der Teilpopulation B zum einen durch die Population von Patienten vorgenommen (untere Spanne), die alle in Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen. Dadurch kann es zu einer deutlichen Unterschätzung der Populationsgröße kommen, da die als ZVT festgelegten Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin) eine Vielzahl an Kontraindikationen und Gegenanzeigen aufweisen (siehe Abschnitt 3.2.2). Andererseits kann es jedoch durch die fehlende Information des Ansprechens auch zu einer Überschätzung der Populationsgröße kommen, da Patienten auf eine Prophylaxe angesprochen haben könnten und keiner weiteren Prophylaxe mehr bedürfen.

Wie bereits beschrieben, werden durch das oben genannte Vorgehen diejenigen Patienten nicht berücksichtigt, die eine Kontraindikation gegenüber einer der festgelegten ZVT aus Fragestellung A haben. Es kann jedoch angenommen werden, dass es einige Migräne-Patienten gibt, die Kontraindikationen und/oder Gegenanzeigen aufweisen. Beispielsweise sind Antihypertensiva bei Patienten mit einem Asthma bronchiale kontraindiziert, wovon 12,5% der deutschen Bevölkerung mit Kopfschmerz-Diagnosen betroffen sind [94]. Sowohl Antihypertensiva als auch Flunarizin sind zudem relativ oder absolut kontraindiziert bei depressiven Erkrankungen [16]. 27,4% der deutschen Bevölkerung mit Kopfschmerz-Diagnosen hatten im Jahr 2015 die Diagnose einer depressiven Episode (F32) und 10,5% die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Episode (F33) [94]. Auch Topiramate sollte bei depressiven Erkrankungen nur mit Vorsicht verordnet werden, da es die Inzidenz von Stimmungsschwankungen und Depressionen erhöhen kann [70]. In der Versorgungsrealität bekommen nur sehr wenige Patienten mehr als zwei Wirkstoffklassen zur Migräne-Prophylaxe aus Fragestellung A verordnet (zwei Wirkstoffklassen: 2,92%, drei Wirkstoffklassen 0,46%; vier Wirkstoffklassen: 0,07%) [97], was an bestehenden Kontraindikationen und Gegenanzeigen liegen könnte (vgl. Tabelle 3-9).

Aufgrund dessen erscheint es sinnvoll, zur Annäherung der oberen Spanne der Teilpopulation B diejenigen Patienten heranzuziehen, die mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen.

Im Folgenden wird die weitere Herleitung der Größe der Teilpopulation B zur Beantwortung der Fragestellung B aufgeführt. Zur besseren Übersicht ist die Herleitung am Ende des Abschnittes grafisch in Abbildung 3-2 dargestellt.

Schätzung der Anzahl von Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen; Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Tabelle 3-11: Schätzung der Anzahl von Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Population	Anzahl
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43).	2.774.157
<u>Untere Spanne:</u> Patienten, die Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin verordnet bekommen haben.	1.942 (2.774.157 * 0,07% ^{a)})
<u>Obere Spanne:</u> Patienten, die mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekommen haben.	103.476 (2.774.157 * 3,73% ^{b)})
a: Anteil der Patienten mit gesicherter Migräne-Diagnose (M2Q-Kriterium), die Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin verordnet bekamen, aber keine Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A [97]. b: Anteil der Patienten mit gesicherter Migräne-Diagnose (M2Q-Kriterium), die mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen; Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin) verordnet bekamen [97].	

Um den Anteil an Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, zu schätzen (untere Spanne), wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die in dem Beobachtungszeitraum Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin verordnet bekamen.

Da die zur Schätzung der unteren Spanne herangezogenen Patienten keine Valproinsäure und kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A verordnet bekommen durften (ZVT für Teilpopulation B), wurden Patienten selektiert, die Arzneimittel aus vier Wirkstoffklassen verordnet bekamen (Metoprolol und/oder Propranolol und Amitriptylin und Flunarizin und Topiramamat), aber keine Valproinsäure und kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A.

Da die genannten Arzneimittel nicht nur zur Migräne-Prophylaxe zugelassen, sondern auch bei anderen Indikationen indiziert sind, wurden nur Verordnungen berücksichtigt, wenn im selben Quartal eine Migräne-Diagnose vorlag [97]. In der BKK-Studienpopulation bekamen 0,07% der Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose alle in Fragestellung A festgelegten ZVT (Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramate und Amitriptylin) verordnet, aber keine Valproinsäure und kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A [97]. Bei angenommenen 2.774.157 diagnostizierten erwachsenen Migräne-Patienten in Deutschland und einem Anteil von 0,07% errechnen sich 1.942 Patienten in Deutschland, die bereits Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramate und Amitriptylin verordnet bekamen.

Durch dieses Vorgehen kann es zu einer deutlichen Unterschätzung der Populationsgröße kommen, da die analysierten GKV-Routinedaten keine direkten Informationen über die Nicht-Eignung spezifischer Wirkstoffklassen bei Patienten zur Migräne-Prophylaxe enthalten. Daher wird, wie oben bereits beschrieben, zusätzlich eine obere Spanne für die Teilpopulation B ermittelt, die Kontraindikationen zu berücksichtigen versucht, auch wenn keine exakte Quantifizierung möglich ist. Als obere Spanne der Teilpopulation B werden diejenigen Patienten berücksichtigt, die mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen. Dieses Vorgehen erscheint vor dem Hintergrund der Kontraindikationen gegenüber ZVT aus Fragestellung A, der oben beschriebenen Komorbiditäten von Kopfschmerz-Patienten und der sehr geringen Anzahl von Patienten in den GKV-Routinedaten, die mehr als zwei ZVT aus Fragestellung A verordnet bekamen, sinnvoll.

Zur Schätzung des Anteils an Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose, die auf mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, wurde daher der Anteil der Patienten bestimmt, die in dem Beobachtungszeitraum mindestens zwei der oben genannten Arzneimittel verordnet bekamen. Da die Arzneimittel nicht nur zur Migräne-Prophylaxe zugelassen, sondern auch bei anderen Indikationen indiziert sind, wurden nur Verordnungen berücksichtigt, wenn im selben Quartal eine Migräne-Diagnose vorlag. In der Studienpopulation haben 3,73% der Patienten mit einer Migräne-Diagnose mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekommen [97]. Bei angenommenen 2.774.157 diagnostizierten erwachsenen Migräne-Patienten in Deutschland und einem Anteil von 3,73% errechnen sich 103.476 Patienten in Deutschland, die mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen.

Schätzung der Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen; Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramate und Amitriptylin) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

Die Daten zur Abschätzung der Migränetage werden dem „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ aus dem Jahr 2017 entnommen (operationalisiert über Migränekopfschmerztage) [103].

Tabelle 3-12: Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

Population	Anzahl
Schätzung für Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.	1.942-103.476
Schätzung für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.	1.643-103.476 (1.942 * (84,61% ^a bis 100% ^b)) (103.476 * (84,61% ^a bis 100% ^b))
<p>a: Anteil für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (Grundgesamtheit: Patienten mit mindestens zwei vorherigen medikamentösen Prophylaxen [Wirkstoffklassen]) [103].</p> <p>b: Anteil für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (Grundgesamtheit: Patienten mit vier vorherigen medikamentösen Prophylaxen [Wirkstoffklassen]) [103].</p>	

In den Adelphi-Daten ist nur ein Patient berichtet, der bereits vier verschiedene Arzneimittel (Wirkstoffklassen) zur Migräne-Prophylaxe verordnet bekam. Dieser Patient wies acht bis 14 Migränetage pro Monat auf [103]. Da keine valide Aussage auf Grundlage eines Patienten getroffen werden kann, werden zusätzlich diejenigen Patienten des Adelphi-Panels betrachtet, die mindestens zwei medikamentöse Prophylaxen verordnet bekamen. Bei Patienten mit mindestens zwei medikamentösen Prophylaxen wiesen 84,61% mindestens vier Migränetage pro Monat auf (4-7 Tage: 7,69%, 8-14 Tage: 46,15%, ≥ 15 Tage: 30,77%) [103]. Auf Grundlage dieser Werte wird geschätzt, dass Patienten, die auf keine der in Fragestellung A definierten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, in 84,61% bis 100% aller Fälle mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen.

Unter Zugrundelegung dieser Anteile errechnen sich 1.643-103.476 Patienten als Schätzung der Spanne für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen; Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (1.942 * 84,61%; 103.476 * 100%). Diese Spanne wird als Annäherung für Patienten in der Teilpopulation B verwendet. Das Vorgehen zur Herleitung der Teilpopulation B ist in Abbildung 3-2 zusammengefasst.

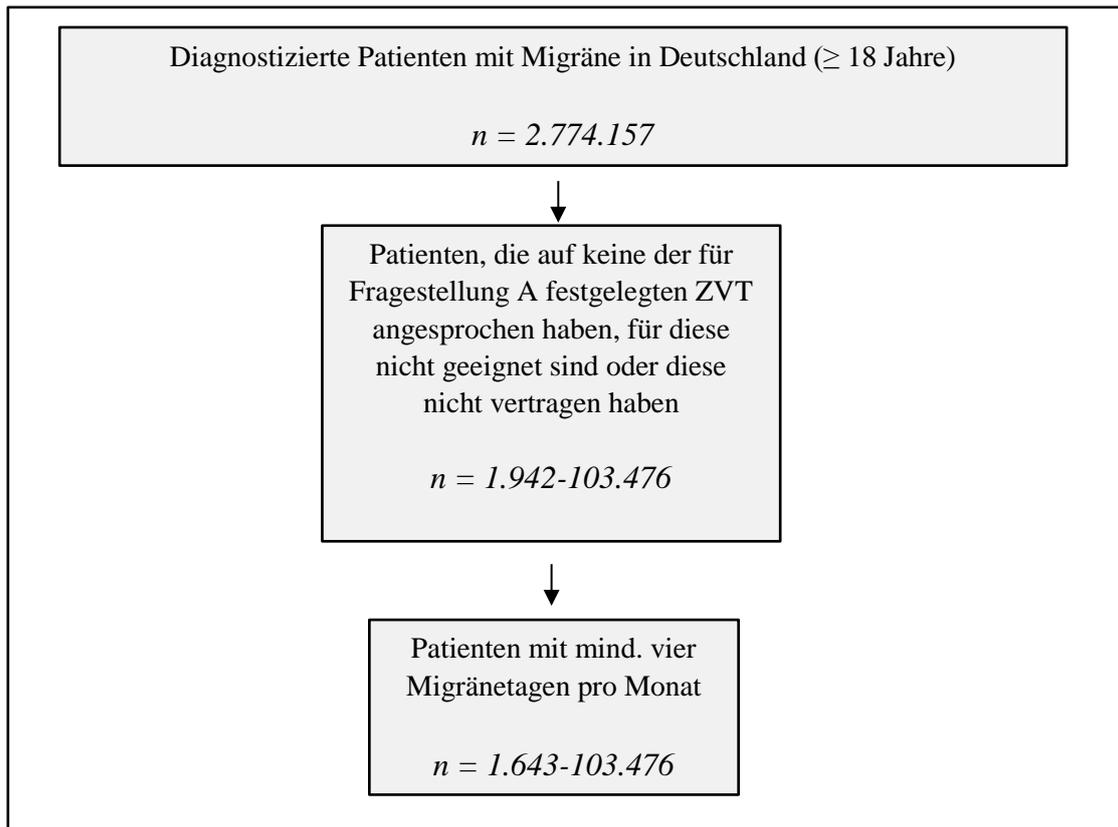


Abbildung 3-2: Herleitung der Anzahl der Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben

Herleitung der Größe der Teilpopulation C

Die Teilpopulation C umfasst Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen, also Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 3.1.1).

Zur Abschätzung des prozentualen Anteils von Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, wird auf die GKV-Routinedaten der bereits oben vorgestellten retrospektiven Beobachtungsstudie zurückgegriffen.

Da GKV-Routinedaten, wie bereits beschrieben, keine direkten Angaben über die Nicht-Eignung für bestimmte Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe (bspw. Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin; Kontraindikationen siehe Abschnitt 3.2.2) beinhalten und auch keine Informationen über das Ansprechen oder die Verträglichkeit eines spezifisch verordneten Arzneimittels zur Migräne-Prophylaxe liefern, wird eine Annäherung der Teilpopulation C zum einen durch die Population von Patienten vorgenommen, die im Beobachtungszeitraum bereits Valproinsäure verordnet bekamen (untere Spanne). Da Valproinsäure laut Off-Label-Use-Beschluss (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) erst zur Migräne-Prophylaxe verordnet werden darf, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist, wird in einer Annäherung davon ausgegangen, dass diese Patientenpopulation auf keine andere der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen hat oder diese nicht vertragen hat.

Durch das oben genannte Vorgehen werden diejenigen Patienten nicht berücksichtigt, die eine Kontraindikation gegenüber Valproinsäure haben. Aufgrund dessen werden zur Bestimmung der oberen Spanne der Teilpopulation C diejenigen Patienten herangezogen, die mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen und eine Kontraindikation für Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A haben könnten (Operationalisierung wird im weiteren Verlauf vorgestellt). Aufgrund des wahrscheinlichen Vorliegens von Kontraindikationen für einige der in Fragestellung A festgelegten ZVT bei manchen Patienten mit Migräne-Diagnose werden Patienten mit Verordnungen von mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A selektiert und nicht diejenigen Patienten, die bereits alle Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen. Wie bei der Herleitung zur Teilpopulation B bereits beschrieben, sind beispielsweise Antihypertensiva bei Patienten mit einem Asthma bronchiale kontraindiziert, wovon 12,5% der deutschen Bevölkerung mit Kopfschmerz-Diagnosen betroffen sind [94]. Sowohl Antihypertensiva als auch Flunarizin sind zudem relativ oder absolut kontraindiziert bei depressiven Erkrankungen, 27,4% der deutschen Bevölkerung mit Kopfschmerz-Diagnosen hatten im Jahr 2015 die Diagnose einer depressiven Episode (F32) und 10,5% die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Episode (F33) [95]. Auch Topiramamat sollte bei depressiven Erkrankungen nur mit Vorsicht verordnet werden, da es die Inzidenz von Stimmungsschwankungen und Depressionen erhöhen kann [70]. Vor diesem Hintergrund und der geringen Anzahl von Patienten mit mehr als zwei verordneten ZVT aus Fragestellung A [97] erscheint eine Annäherung über Patienten, die mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen, sinnvoll.

Im Folgenden wird die weitere Herleitung der Größe der **Teilpopulation C** aufgeführt. Zur besseren Übersicht ist die Herleitung am Ende des Abschnittes grafisch in Abbildung 3-3 dargestellt.

Schätzung der Anzahl von Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben

Tabelle 3-13: Schätzung der Anzahl von Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben

Population	Anzahl
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43).	2.774.157
Patienten, die bereits Valproinsäure verordnet bekamen.	19.697 (2.774.157 * 0,71% ^a)
Patienten, die mindestens zwei Wirkstoffklassen verordnet bekamen und eine Kontraindikation für Clostridium-botulinum-Toxin Typ A und Valproinsäure gehabt haben könnten.	88.679 (2.774.157 * 3,73% ^b * 85,7% ^c)
M2Q: mindestens 2 Quartale; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Anteil der Patienten mit gesicherter Migräne-Diagnose (M2Q-Kriterium), die Valproinsäure verordnet bekamen [97]. b: Anteil der Patienten mit gesicherter Migräne-Diagnose (M2Q-Kriterium), die mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen [97]. c: Schätzung für den Anteil an Patienten, die eine Kontraindikation für Clostridium-botulinum-Toxin Typ A und Valproinsäure haben könnten [97].	

Zur Bestimmung der unteren Spanne wurden Patienten aus den herangezogenen GKV-Routinedaten selektiert, die im Beobachtungszeitraum bereits Valproinsäure verordnet bekamen. Da Valproinsäure laut Off-Label-Use-Beschluss (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) erst zur Migräne-Prophylaxe verordnet werden darf, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium-botulinum-Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist, kann in einer Annäherung angenommen werden, dass diese Patientenpopulation auf keine andere der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen oder diese nicht vertragen hat. In der BKK-Studienpopulation bekamen 0,71% der Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose Valproinsäure verordnet. Bei angenommenen 2.774.157 diagnostizierten erwachsenen Migräne-Patienten in Deutschland und einem Anteil von 0,71% errechnen sich 19.697 Patienten, die bereits Valproinsäure verordnet bekamen.

Als obere Spanne der Teilpopulation werden diejenigen Patienten herangezogen, die mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen und eine Kontraindikation für Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A haben könnten. Wie zuvor beschrieben, bekommen nur sehr wenige Patienten mehr als zwei Wirkstoffklassen zur Migräne-Prophylaxe verordnet (zwei Wirkstoffklassen: 2,92%, drei Wirkstoffklassen 0,46%; vier Wirkstoffklassen: 0,07%). Daher werden zur Schätzung der oberen Spanne der Teilpopulation C nicht diejenigen Patienten selektiert, die bereits alle Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen [97]. Als Annäherung wird angenommen, dass viele Patienten höchstens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekommen, da ggf. Kontraindikationen oder Gegenanzeigen für die anderen Wirkstoffklassen vorliegen. Wie oben bereits beschrieben, haben 12,5% der deutschen Bevölkerung mit Kopfschmerz-Diagnosen ein Asthma bronchiale (Kontraindikation für Antihypertensiva) [94]. Des Weiteren haben 27,4% und 10,5% der deutschen Bevölkerung mit Kopfschmerz-Diagnosen die Diagnose einer depressiven Episode (F32) bzw. einer rezidivierenden depressiven Episode (F33) (absolute oder relative Kontraindikation für Antihypertensiva, Flunarizin, Topiramate) [94]. Durch dieses Vorgehen kann eine Überschätzung der oberen Spanne von Teilpopulation C nicht ausgeschlossen werden.

Zur Schätzung des Anteils an Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose, die auf mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, wurde der Anteil der Patienten bestimmt, die in dem Beobachtungszeitraum mindestens zwei der oben genannten Arzneimittel verordnet bekamen. Da die Arzneimittel nicht nur zur Migräne-Prophylaxe zugelassen, sondern auch für andere Indikationen angezeigt sind, wurden nur Verordnungen berücksichtigt, wenn im selben Quartal eine Migräne-Diagnose vorlag. In der BKK-Studienpopulation bekamen 3,73% der Patienten mit einer Migräne-Diagnose mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet [97]. Bei angenommenen 2.774.157 diagnostizierten erwachsenen Migräne-Patienten in Deutschland und einem Anteil von 3,73% errechnen sich 103.476 Patienten in Deutschland, die mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen.

Um abzuschätzen, wie viele der Patienten mit mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A eine Kontraindikation oder Gegenanzeige für Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A aufweisen könnten, werden Patienten betrachtet, die alle vier Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen und Patienten, die alle sechs Wirkstoffklassen aus Fragestellung A und B zur Migräne-Prophylaxe verordnet bekamen. Von den Migräne-Patienten, die alle vier Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen, erhielten nur 14,3% auch Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A. Daher wird als Schätzung angenommen, dass 85,7% der Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose nicht geeignet für Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A sind. Dieser Anteil kann deutlich überschätzt sein, da Patienten möglicherweise keiner weiteren Migräne-Prophylaxe bedürfen. Vor dem Hintergrund, dass nur 3% der Patienten mit Migräne-Diagnose eine chronische Migräne-Diagnose aufweisen [97] und damit nicht für

Clostridium-botulinum-Toxin Typ A geeignet sind sowie der teratogenen Eigenschaft von Valproinsäure bei gebärfähigen Frauen, können die 85,7% dennoch realistisch sein.

Bei angenommenen 103.476 Patienten in Deutschland, die mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen und der Schätzung, dass 85,7% der Patienten nicht für Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A geeignet sind, ergibt sich als oberes Ende der Spanne 88.679 Patienten ($103.476 * 85,7\%$).

Schätzung der Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben

Daten zu Migränetagen werden dem oben beschriebenen „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ aus dem Jahr 2017 entnommen (operationalisiert über Migränekopfschmerztag) [103].

Tabelle 3-14: Schätzung der Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben

Population	Anzahl
Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.	19.697-88.679
Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind und mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen.	16.666-88.679 ($19.697 * (84,61\% \text{ }^a \text{ bis } 100\% \text{ }^b)$) ($88.679 * (84,61\% \text{ }^a \text{ bis } 100\% \text{ }^b)$)
a: Anteil für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (Grundgesamtheit: Patienten mit mindestens zwei vorherigen medikamentösen Prophylaxen [Wirkstoffklassen]) [103]. b: Anteil für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (Grundgesamtheit: Patienten mit vier vorherigen medikamentösen Prophylaxen [Wirkstoffklassen]) [103].	

Wie in der Herleitung der Teilpopulation B beschrieben, ist in den Adelphi-Daten nur ein Patient berichtet, der bereits vier verschiedene Arzneimittel (Wirkstoffklassen) zur Migräne-Prophylaxe verordnet bekam (die Daten enthalten keine Angaben über Patienten mit mehr als vier Migräne-Prophylaxen). Dieser Patient wies acht bis 14 Migränetage pro Monat auf [103]. Da keine Aussage auf Grundlage eines Patienten getroffen werden kann, werden auch zur Herleitung der Teilpopulation C zusätzlich diejenigen Patienten mit mindestens zwei medikamentösen Prophylaxen betrachtet. Bei Patienten, die bisher mindestens zwei medikamentöse Prophylaxen verordnet bekamen, wiesen 84,61% mindestens vier Migränetage pro Monat auf (4-7 Tage: 7,69%, 8-14 Tage: 46,15%, ≥ 15 Tage: 30,77%) [103]. Da keine Angaben für Patienten mit mehr als vier Migräne-Prophylaxen vorliegen, wird auf Grundlage dieser Werte geschätzt, dass Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, in 84,61% bis 100% aller Fälle mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen.

Unter Zugrundelegung dieser Anteile errechnen sich als Schätzung 16.666-88.679 Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben ($19.697 * 84,61\%$; $88.679 * 100\%$). Diese Zahl wird als Annäherung für Patienten in der Teilpopulation C verwendet. Das Vorgehen zur Herleitung der Teilpopulation C ist in Abbildung 3-3 zusammengefasst.

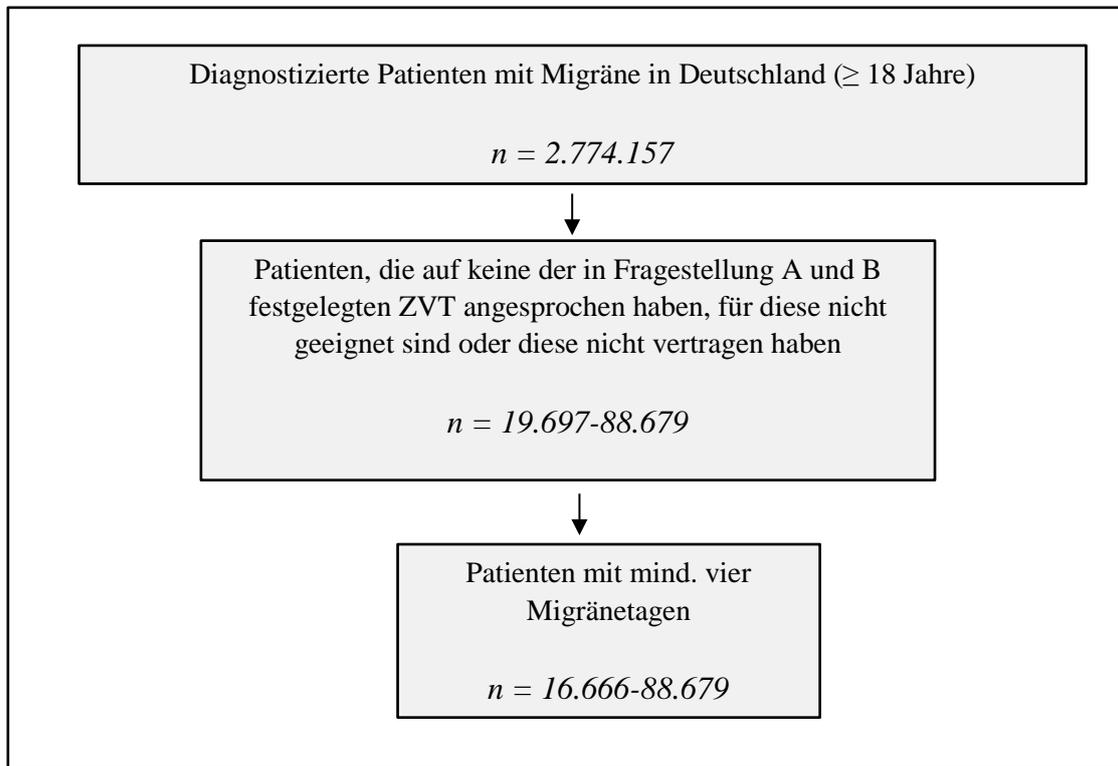


Abbildung 3-3: Herleitung der Patienten mit mind. vier Migränetagen, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Gemäß der in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse stieg die berechnete administrative Prävalenz (≥ 18 Jahre) in den Jahren 2008 bis 2016 stetig leicht an, wobei sich dieser Trend nicht in den jährlichen Inzidenzraten abzeichnete [97]. Ähnliche Veränderungen in der Häufigkeit von Migräne-Diagnosen werden auch in den BARMER-Arztreports ersichtlich [94, 95]. Berichtet wird eine durchschnittliche jährliche Steigerung der Diagnoseraten von 2,7% [94].

Auf Basis der Prävalenzentwicklung in den analysierten GKV-Routinedaten wurden die Prävalenzen inklusive der geschlechtsspezifischen Prävalenzen bis zum Jahr 2024 mit der Funktion „Prognoseblatt“ von Excel 2016 projiziert (zukünftige Werte werden anhand vorhandener zeitbasierter Daten und unter Zuhilfenahme der AAA-Version des ETS-Algorithmus (exponentielles Glätten) vorhergesagt). Die Ergebnisse der Projektion sind in Tabelle 3-15 aufgeführt.

Tabelle 3-15: Entwicklung der administrativen Prävalenz (≥ 18 Jahre) der Migräne in den Jahren 2008 bis 2016 mit Projektion bis 2024

Jahr	Frauen (%)	Männer (%)	Gesamt (%)
2008	4,49	1,02	2,89
2009	5,07	1,19	3,29
2010	5,29	1,27	3,44
2011	5,33	1,30	3,48
2012	5,49	1,35	3,59
2013	5,74	1,45	3,77
2014	6,04	1,56	3,93
2015	6,22	1,63	4,06
2016	6,09	1,60	3,98
2017 (projiziert)	6,32	1,72	4,13
2018 (projiziert)	6,51	1,79	4,27
2019 (projiziert)	6,71	1,87	4,40
2020 (projiziert)	6,91	1,94	4,53
2021 (projiziert)	7,10	2,01	4,66
2022 (projiziert)	7,30	2,08	4,80
2023 (projiziert)	7,50	2,16	4,93
2024 (projiziert)	7,69	2,23	5,06
Quelle: [97].			

Auf Grundlage der Projektionsergebnisse könnte es zu einer leichten Erhöhung der administrativen Prävalenz bis zum Jahr 2024 kommen, falls die Diagnoseraten der Migräne weiterhin ansteigen. Die projizierte Prävalenz für das Jahr 2024 für die Diagnose G43 beläuft sich auf 5,06% (Männer: 2,23%; Frauen: 7,69%).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Galcanezumab Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt. (Teilpopulation A)	1.627.937-1.646.726	1.428.352-1.444.837
Galcanezumab Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A infrage kommt. (Teilpopulation B)	1.643-103.476	1.442-90.790
Galcanezumab Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. (Teilpopulation C)	16.666-88.679	14.623-77.807
BSC: Best Supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat. Zur Herleitung der Größe der Teilpopulationen A bis C in Deutschland wurde ein mehrstufiges Vorgehen gewählt (siehe Abbildung 3-1, Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3), welches nachfolgend zusammengefasst und nacheinander dargestellt wird. Zusätzlich wird die Anzahl der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Patienten ermittelt. Durch die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse (beschränkter Analysezeitraum von 2008 bis 2016) kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der Patienten der Teilpopulation A bzw. B zugeordnet wurde, der bei Betrachtung der gesamten Behandlungshistorie ggf. der Teilpopulation B oder C zugeordnet worden wäre.

Die Herleitung der Größe der Teilpopulation A in Deutschland erfolgte in drei Schritten:

- Schritt 1:** Bestimmung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten in Deutschland.
- Schritt 2:** Bestimmung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten in Deutschland mit keiner oder ein bis drei medikamentösen Prophylaxen (Wirkstoffklassen).
- Schritt 3:** Bestimmung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten in Deutschland mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (entsprechend der Galcanezumab-Zulassung) mit keiner oder ein bis drei medikamentösen Prophylaxen (Wirkstoffklassen).

Unter Annahme einer administrativen Prävalenz der Migräne für das Jahr 2016 (die aktuellste verfügbare validierte Prävalenz) von 3,98% [97], einem Bevölkerungsstand in Deutschland von 82,98 Millionen (82.979.100; Stand: 30.09.2018) [100] und einem Anteil von 84% für die erwachsene Bevölkerung Deutschlands [101] wurden 2.774.157 diagnostizierte erwachsene Migräne-Patienten in Deutschland ermittelt.

Unter Zuhilfenahme einer retrospektiven Beobachtungsstudie auf Basis einer Ärztebefragung im Rahmen des „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programmes“ und von GKV-Routinedaten wurde in einem zweiten Schritt ein Anteil von 77,45% bzw. 77,71% von Patienten mit einer Migräne-Diagnose ermittelt, die bisher keine medikamentöse Prophylaxe verordnet bekamen [97]. Für Patienten, die ein bis drei medikamentöse Prophylaxen (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen (aber keine Valproinsäure und kein Clostridium-botulinum-Toxin Typ A) wurde in Analogie ein Anteil von 21,21% (GKV-Routinedaten) und von 22,41% (Adelphi-Daten) ermittelt. Bezugnehmend auf 2.774.157 diagnostizierte erwachsene Migräne-Patienten in Deutschland errechnen sich 2.148.585 bis 2.155.797 Patienten, die bisher keine medikamentöse Prophylaxe bekamen und 588.399 bis 621.966 Patienten, die ein bis drei medikamentöse Prophylaxen (Wirkstoffklassen) bekamen.

In einem dritten Schritt wurde mithilfe von Daten des „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ geschätzt, wie viele der Patienten aus Schritt 2 mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen [103]. Bei Patienten, die bisher noch keine medikamentöse Prophylaxe bekamen, hatten 56,9% mindestens vier Migränetage pro Monat. Bei Patienten, die ein bis drei medikamentöse Prophylaxen (Wirkstoffklassen) bekamen, hatten 68,2% mindestens vier Migränetage pro Monat [103]. Unter Zugrundelegung dieser Anteile errechnen sich 1.222.545 bis 1.226.649 unbehandelte Patienten ohne bisherige medikamentöse Migräne-Prophylaxe mit mindestens vier Migränetagen pro Monat ($2.148.585 * 56,9\%$; $2.155.797 * 56,9\%$) und 401.288 bis 424.181 Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die ein bis drei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen) bekamen ($588.399 * 68,2\%$; $621.966 * 68,2\%$) [103]. Die errechneten Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat ohne bisherige medikamentöse Prophylaxe oder mit ein bis drei prophylaktischen Medikationen (Wirkstoffklassen) werden als Annäherung für die Teilpopulation 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) verwendet. Damit ergibt sich für die Teilpopulation A eine Spanne von 1.627.937-1.646.726 Patienten ($1.226.649 + 401.288$; $1.222.545 + 424.181$) bezogen auf Deutschland.

Für das Jahr 2018 wurden vom Bundesministerium für Gesundheit 72.802.098 GKV-Mitglieder in der KM6-Statistik gemeldet. Die KM6-Statistik enthält die Anzahl aller zum 01.07. eines Jahres gesetzlich krankenversicherten Personen [104]. Bei einer von Destatis gemeldeten Bevölkerungsgröße von 82.979.100 für das Jahr 2018 ergibt sich ein Anteil von GKV-Versicherten von 87,74% ($72.802.098/82.979.100$). Unter Zugrundelegung vergleichbarer Größen in der GKV und PKV ergibt sich für die Teilpopulation A eine Spanne von 1.428.352-1.444.837 Patienten in der GKV ($1.627.937 * 87,74\%$; $1.646.726 * 87,74\%$).

Da bei dem oben vorgestellten Vorgehen die Nicht-Eignung für bestimmte Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe (bspw. Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin) nicht berücksichtigt wurde, kann die berechnete Spanne der Populationsgröße überschätzt sein. Zudem konnte in den herangezogenen GKV-Routinedaten nur ein Zeitraum zwischen 2008 bis 2016 betrachtet werden, wodurch eine weitere Überschätzung der Populationsgröße der unbehandelten Patienten und eine Unterschätzung der Patienten, die ein bis drei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen, vorliegen kann. In den zur Validierung herangezogenen Adelphi-Daten liegt diese Problematik zwar nicht vor, weil die gesamte medikamentöse Vorgeschichte in Bezug auf die Migräneerkrankung abgefragt wurde, jedoch wurden hier ggf. auch Patienten berücksichtigt, die andere Arzneimittel zur Prophylaxe verordnet bekamen als die in Fragestellung A festgelegten ZVT. Ebenso kann es in beiden Datenquellen durch die fehlende Information des Ansprechens auch zu einer Überschätzung der Populationsgröße kommen, da Patienten auf eine Prophylaxe angesprochen haben könnten und dann aufgrund von Symptombefreiheit keiner weiteren Prophylaxe mehr bedürfen. Trotz der unterschiedlichen Vor- und Nachteile der Datenquellen kommen vergleichbare Ergebnisse heraus, weshalb angenommen wird, dass die tatsächliche Populationsgröße innerhalb der ermittelten Spanne liegt.

Die Herleitung der Größe der Teilpopulation B erfolgte in drei Schritten:

- Schritt 1:** Bestimmung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten in Deutschland.
- Schritt 2:** Schätzung der Anzahl von Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen; Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.
- Schritt 3:** Schätzung der Anzahl diagnostizierter Patienten mit mindestens vier Migränetag pro Monat, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen; Metoprolol und/oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin) angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

Bestimmung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten in Deutschland: siehe Zusammenfassung der Herleitung der Größe der Teilpopulation A.

Unter Zuhilfenahme einer retrospektiven Beobachtungsstudie, die auf der Datenbasis mehrerer BKK durchgeführt wurde, wurde in einem zweiten Schritt über eine untere und obere Spanne geschätzt, wie viele Patienten auf keine der in Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind. Für die untere Spanne wurde ein Anteil von 0,07% von Patienten mit einer Migräne-Diagnose bestimmt, die bereits alle in Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen [97]. Bezugnehmend auf 2.774.157 diagnostizierte erwachsene Migräne-Patienten in Deutschland errechnen sich als untere Spanne 1.942 Patienten, die bereits alle in Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen.

Die untere Spanne stellt eine Unterschätzung der Populationsgröße dar, da die analysierten GKV-Routinedaten keine direkten Informationen über die Nicht-Eignung spezifischer Wirkstoffklassen bei Patienten zur Migräne-Prophylaxe enthalten. Daher wurden als obere Spanne der Teilpopulation B diejenigen Patienten herangezogen, die mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen. In der BKK-Studienpopulation haben 3,73% der Patienten mit einer Migräne-Diagnose mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekommen [97]. Bei angenommenen 2.774.157 diagnostizierten erwachsenen Migräne-Patienten in Deutschland und einem Anteil von 3,73% errechnen sich 103.476 Patienten in Deutschland, die mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen. Damit ergeben sich als Spanne 1.942-103.476 Patienten, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

In einem dritten Schritt wurde mithilfe von Daten des „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ geschätzt, wie viele der Patienten aus Schritt 2 mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen [103]. Bei Patienten, die mindestens zwei medikamentöse Prophylaxen bzw. vier medikamentöse Prophylaxen verordnet bekamen, hatten 84,61% bzw.

100% mindestens vier Migränetage pro Monat. Unter Zugrundelegung dieser Anteile ergibt sich eine Schätzung von 1.643-103.476 Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der für Fragestellung A festgelegten ZVT angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

Bei einem GKV-Versicherten-Anteil von 87,74% für das Jahr 2018 (siehe Zusammenfassung der Herleitung der Größe der Teilpopulation A) ergibt sich eine Größe der Teilpopulation B von 1.442-90.790 Patienten in der GKV ($1.643 * 87,74\%$; $103.476 * 87,74\%$).

Die Herleitung der Größe der Teilpopulation C in Deutschland erfolgte in drei Schritten:

- Schritt 1:** Bestimmung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten in Deutschland.
- Schritt 2:** Schätzung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben.
- Schritt 3:** Schätzung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben.

Bestimmung der Anzahl diagnostizierter erwachsener Migräne-Patienten in Deutschland: siehe Zusammenfassung der Herleitung der Größe der Teilpopulation A.

Unter Zuhilfenahme einer retrospektiven Beobachtungsstudie, die auf der Datenbasis mehrerer BKK durchgeführt wurde, wurde in einem zweiten Schritt ein Anteil von 0,71% als Schätzung von Patienten mit einer Migräne-Diagnose ermittelt, die im Beobachtungszeitraum bereits Valproinsäure verordnet bekamen und daher auf alle anderen der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben [97]. Bezugnehmend auf 2.774.157 diagnostizierte erwachsene Migräne-Patienten in Deutschland errechnen sich 19.697 Patienten als untere Spanne. Diese untere Spanne stellt eine Unterschätzung der Populationsgröße dar, da die analysierten GKV-Routinedaten keine direkten Informationen über die Nicht-Eignung spezifischer Wirkstoffklassen bei Patienten zur Migräne-Prophylaxe enthalten. Als obere Spanne wurden diejenigen Patienten herangezogen, die mindestens zwei Wirkstoffklassen aus Fragestellung A verordnet bekamen und eine Kontraindikation für Valproinsäure und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A haben könnten. In der BKK-Studienpopulation haben 3,73% der Patienten mit einer Migräne-Diagnose mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekommen [97]. Bezugnehmend auf 2.774.157 diagnostizierte erwachsene Migräne-Patienten in Deutschland und einem Anteil von 3,73% errechnen sich 103.476 Patienten in Deutschland, die mindestens zwei der für Fragestellung A festgelegten ZVT (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen. Es wird geschätzt, dass 85,7% der Patienten nicht für Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A geeignet sind. Damit ergibt sich als oberes Ende der Spanne 88.679 Patienten ($103.476 * 85,7\%$).

In einem dritten Schritt wurde mithilfe von Daten des „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ geschätzt, wie viele der Patienten aus Schritt 2 mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen [103]. Bei Patienten, die mindestens zwei medikamentöse Prophylaxen bzw. vier medikamentöse Prophylaxen verordnet bekamen, hatten 84,61% bzw. 100% mindestens vier Migränetage pro Monat (Daten zu Migränetagen für Patienten mit mehr als vier medikamentösen Prophylaxen lagen nicht vor). Unter Zugrundelegung dieser Anteile errechnen sich 16.666-88.679 Patienten als Schätzung für Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die auf keine der in Fragestellung A und B festgelegten ZVT angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben ($19.697 * (84,61\% - 100\%)$; $88.679 * (84,61\% - 100\%)$) [103].

Bei einem GKV-Versicherten-Anteil von 87,74% für das Jahr 2018 (siehe Zusammenfassung der Herleitung der Größe der Teilpopulation A) ergibt sich eine Spanne der Größe der Teilpopulation C von 14.623-77.807 Patienten in der GKV ($16.666 * 87,74\%$; $88.679 * 87,74\%$).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Galcanezumab	Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt ^a .	Zusatznutzen nicht belegt.	1.428.352-1.444.837
	Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium-botulinum-Toxin Typ A infrage kommt ^b .	Zusatznutzen nicht belegt.	1.442-90.790
	Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt ^{c, d} .	Erheblicher Zusatznutzen.	14.623-77.807
<p>BSC: Best Supportive Care; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Teilpopulation A – Fragestellung A. b: Teilpopulation B – Fragestellung B. c: Teilpopulation C – Fragestellung C. d: Im Rahmen einer Studie kann BSC (Placebo) für die Beantwortung der Fragestellung C infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen der ZVT für Fragestellung A, also Metoprolol und/oder Propranolol [Antihypertensiva], Flunarizin [Kalziumkanal-Blocker], Topiramamat [Antikonvulsiva] und Amitriptylin [Antidepressiva]) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen für Galcanezumab für Patienten aus Teilpopulation A und B ist nicht belegt (keine direkte und indirekte Evidenz).

Ein erheblicher medizinischer Zusatznutzen liegt für Galcanezumab gemäß Fragestellung C in Annäherung an die Teilpopulation C vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein medizinischer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation C (siehe Tabelle 3-16). Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz erwachsener Patienten mit Migräne basieren auf einer orientierenden Literaturrecherche. Zur Herleitung der Teilpopulation A bis C wurde zudem eine GKV-Routinedatenanalyse (retrospektive Beobachtungsstudie, auf der Datenbasis deutscher Betriebskrankenkassen) durchgeführt [97] und Daten des „Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme“ [103], einer punktuellen Arzt- und Patientenbefragung, herangezogen. Die Methodik dieser beiden Auswertungen wurde in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Zusätzlich wurde auf gemeldete Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [105] und des Deutschen Statistischen Bundesamts (Destatis) [100] zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., Goadsby, P. J. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology* 2016; 87(3): 309-13.
2. Giffin, N. J., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F. et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003; 60(6): 935-40.
3. Buse, D. C., Rupnow, M. F., Lipton, R. B. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(5): 422-35.
4. Diener, H. C., Solbach, K., Holle, D., Gaul, C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clin Med (Lond)* 2015; 15(4): 344-50.
5. Merikangas, K. R. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache* 2013; 53(2): 230-46.
6. Schwedt, T. J. Chronic migraine. *Bmj* 2014; 348: g1416.
7. Messali, A., Sanderson, J. C., Blumenfeld, A. M., Goadsby, P. J., Buse, D. C. et al. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. *Headache* 2016; 56(2): 306-22.
8. Chaushev, N., Milanov, I. Impact of migraine and migraine treatment on patient's capacity to work and quality of life. *J Clin Med* 2009; 2(3): 26-31.
9. Brandes, J. L. The migraine cycle: patient burden of migraine during and between migraine attacks. *Headache* 2008; 48(3): 430-41.
10. Cottrell, C. K., Drew, J. B., Waller, S. E., Holroyd, K. A., Brose, J. A. et al. Perceptions and needs of patients with migraine: a focus group study. *J Fam Pract* 2002; 51(2): 142-7.

11. Lampl, C., Thomas, H., Stovner, L. J., Tassorelli, C., Katsarava, Z. et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain* 2016; 17: 9.
12. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016; 388(10053): 1545-1602.
13. Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Ferrari, M. D. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 257-70.
14. Woldeamanuel, Y. W., Cowan, R. P. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci* 2017; 372: 307-315.
15. Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68(5): 343-9.
16. Diener, H.-C., Gaul, C., Kropp, P. et al. 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.
17. Schürks, M., Diener, H.-C. Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Schmerz* 2008; 22(5): 523-6, 528-30.
18. Kelman, L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44(9): 865-72.
19. Matharu, M., Halker, R., Pozo-Rosich, P., DeGryse, R., Manack Adams, A. et al. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 78.
20. Schürks, M. Was ist Migräne? *Nervenarzt* 2009; 80(10): 1154, 1156-9.
21. Agosti, R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2018; 58(S1): 17-32.

22. Turner, D. P., Smitherman, T. A., Penzien, D. B., Lipton, R. B., Houle, T. T. Rethinking headache chronification. *Headache* 2013; 53(6): 901-7.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211.
24. Bigal, M. E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W. F. et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48(8): 1157-68.
25. Aurora, S. K., Brin, M. F. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache* 2017; 57(1): 109-125.
26. Burstein, R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001; 89(2-3): 107-10.
27. Lipton, R. B., Silberstein, S. D. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015; 55 Suppl 2: 103-22; quiz 123-6.
28. May, A., Schulte, L. H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(8): 455-64.
29. Diener, H.-C., Holle, D., Müller, D., Nägel, S., Rabe, K. Chronische Migräne. *Nervenarzt* 2013; 84(12): 1460-6.
30. Manack, A., Buse, D. C., Serrano, D., Turkel, C. C., Lipton, R. B. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011; 76(8): 711-8.
31. Abu Bakar, N., Tanprawate, S., Lambu, G., Torkamani, M., Jahanshahi, M. et al. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia* 2016; 36(1): 67-91.
32. Palacios-Cena, D., Neira-Martin, B., Silva-Hernandez, L., Mayo-Canalejo, D., Florencio, L. L. et al. Living with chronic migraine: a qualitative study on female patients' perspectives from a specialised headache clinic in Spain. *BMJ Open* 2017; 7(8): e017851.

33. Buse, D. C., Powers, S. W., Gelfand, A. A., VanderPluym, J. H., Fanning, K. M. et al. Adolescent Perspectives on the Burden of a Parent's Migraine: Results from the CaMEO Study. *Headache* 2018; 58(4): 512-524.
34. World Health Organization (WHO). Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Stand: 2011. [online] URL: http://www.who.int/mental_health/management/who_atlas_headache_disorders_exec_summary.pdf?ua=1 [Zugriff: Juni 2018].
35. Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C. et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017; 97(2): 553-622.
36. 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.
37. Hamel, E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1293-300.
38. Sanchez-del-Rio, M., Reuter, U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(3): 289-93.
39. Silberstein, S. D. Migraine. *Lancet* 2004; 363(9406): 381-91.
40. Rasmussen, B. K., Olesen, J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12(4): 221-8; discussion 186.
41. 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.
42. 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.
43. Bille, B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17(4): 488-91; discussion 487.
44. Russell, M. B., Olesen, J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Bmj* 1995; 311(7004): 541-4.

45. Silberstein, S. D., Dodick, D. W. Migraine genetics: Part II. *Headache* 2013; 53(8): 1218-29.
46. Silberstein, S. D., Dodick, D. W. Migraine genetics--a review: Part I. *Headache* 2013; 53(8): 1207-17.
47. Ducros, A., Denier, C., Joutel, A., Cecillon, M., Lescoat, C. et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 17-24.
48. De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L., Atorino, L., Rampoldi, L. et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33(2): 192-6.
49. Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., Babini, E., Lorenz-Depiereux, B. et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366(9483): 371-7.
50. Victor, T. W., Hu, X., Campbell, J. C., Buse, D. C., Lipton, R. B. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 2010; 30(9): 1065-72.
51. Radtke, A., Neuhauser, H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 2009; 49(1): 79-89.
52. Yoon, M. S., Katsarava, Z., Obermann, M., Fritsche, G., Oezuyurt, M. et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012; 13(3): 215-23.
53. Peroutka, S. J. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18(10): 454.
54. International Headache Society (IHS). International Headache Society - To advance headache science, education and management. [online]. URL: <http://www.ihs-headache.org/>.
55. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.

56. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 9-160.

57. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). Diagnostic criteria. In: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988; 8 Suppl 7: 1-96. [online]. URL: https://journals.sagepub.com/toc/cepa/8/7_suppl

58. Buse, D. C., Loder, E. W., Gorman, J. A., Stewart, W. F., Reed, M. L. et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013; 53(8): 1278-99.

59. Evers, S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde, M. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 968-81.

60. Estemalik, E., Tepper, S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 709-720.

61. Cady, R., Elkind, A., Goldstein, J., Keywood, C. Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1465-72.

62. Dowson, A. J., Massiou, H., Lainez, J. M., Cabarrocas, X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache* 2004; 44(4): 318-22.

63. Freitag, F., Smith, T., Mathew, N., Rupnow, M., Greenberg, S. et al. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache* 2008; 48(3): 341-54.

64. Lanteri-Minet, M., Diaz-Insa, S., Leone, M., Vila, C., Clissold, S. P. Efficacy of almotriptan in early intervention for treatment of acute migraine in a primary care setting: the START study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(7): 936-43.

65. 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].

66. Dodick, D. W., Loder, E. W., Manack Adams, A., Buse, D. C., Fanning, K. M. et al. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache* 2016.
67. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Valproat AbZ Retardtabletten. Stand: November 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
68. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Amitriptylin-CT 25 mg / 75 mg Tabletten. Stand: November 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
69. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation - Flunarizin acis[®]. Stand: Januar 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
70. 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].
71. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation - Metoprolol 200 retard Heumann. Stand: September 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
72. STADAPHARM GmbH. Fachinformation - Propranolol STADA[®] 40 mg Tabletten. Stand: Oktober 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].
73. Jackson, J. L., Cogbill, E., Santana-Davila, R., Eldredge, C., Collier, W. et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS ONE* 2015; 10 (7)(e0130733).
74. Diamond, S., Bigal, M. E., Silberstein, S., Loder, E., Reed, M. et al. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007; 47(3): 355-63.
75. Loder, E. W., Rizzoli, P. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. *Headache* 2011; 51(8): 1336-45.
76. Berger, A., Bloudek, L. M., Varon, S. F., Oster, G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012; 12(7): 541-9.

77. Martelletti, P. The therapeutic armamentarium in migraine is quite elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(2): 175-7.

78. Hepp, Z., Dodick, D. W., Varon, S. F., Gillard, P., Hansen, R. N. et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(6): 478-88.

79. Bordini, C. A., Mariano da Silva, H., Garbelini, R. P., Teixeira, S. O., Speciali, J. G. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain* 2005; 6(5): 387-91.

80. Loder, E., Biondi, D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache* 2005; 45 Suppl 1: S33-47.

81. D'Amico, D., Solari, A., Usai, S., Santoro, P., Bernardoni, P. et al. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. *Cephalalgia* 2006; 26(6): 691-6.

82. Blumenfeld, A. M., Bloudek, L. M., Becker, W. J., Buse, D. C., Varon, S. F. et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 2013; 53(4): 644-55.

83. Camporeale, A., Kudrow, D., Sides, R., Wang, S., Van Dycke, A. et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol* 2018; 18(1): 188.

84. Detke, H. C., Goadsby, P. J., Wang, S., Friedman, D. I., Selzler, K. J. et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91(24): e2211-e2221.

85. Ford, J. H., Foster, S. A., Stauffer, V. L., Ruff, D. D., Aurora, S. K. et al. Patient satisfaction, health care resource utilization, and acute headache medication use with galcanezumab: results from a 12-month open-label study in patients with migraine. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 2413-2424.

86. Förderreuther, S., Zhang, Q., Stauffer, V. L., Aurora, S. K., Lainez, M. J. A. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 121.

87. Nichols, R., Doty, E., Sacco, S., Ruff, D., Pearlman, E. et al. Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Headache* 2018.
88. Rosen, N., Pearlman, E., Ruff, D., Day, K., Jim Nagy, A. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache* 2018; 58(9): 1347-1357.
89. Skljarevski, V., Matharu, M., Millen, B. A., Ossipov, M. H., Kim, B. K. et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38(8): 1442-1454.
90. Stauffer, V. L., Dodick, D. W., Zhang, Q., Carter, J. N., Ailani, J. et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(9): 1080-1088.
91. Stovner, L. J., Andree, C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain* 2010; 11(4): 289-299.
92. Straube, A., Pfaffenrath, V., Ladwig, K. H., Meisinger, C., Hoffmann, W. et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany - The German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010; 30(2): 207-213.
93. Natoli, J. L., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C. C. et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30(5): 599-609.
94. Grobe, T. G., Steinmann, S., Szecsenyi, J. BARMER Arztreport 2017. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 1. 2017.
95. Grobe, T. G., Steinmann, S., Szecsenyi, J. BARMER Arztreport 2018. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Band 7. 2018.
96. Gesundheitswissenschaftliches Institut Nordost (GeWINO). Chronische Kopfschmerzen. Studienbericht. 2018.
97. Team Gesundheit GmbH. Epidemiology, clinical characteristics of and current utilization patterns in patients with migraine and cluster headache in Germany. Studienbericht. 2019.

98. Khil, L., Pfaffenrath, V., Straube, A., Evers, S., Berger, K. Incidence of migraine and tension-type headache in three different populations at risk within the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2012; 32(4): 328-36.

99. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation - Emgality. Stand: November 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

100. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 2019. [online] URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=4C27FFADF7CD5A1CCBB0FF3ED118BD37.InternetLive1 [Zugriff: Februar 2019].

101. Statistisches Bundesamt (Destatis). 13. koordnierte Bevölkerungsvorausberechnung. Stand: 2015. [online] URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&a=18,65&g> [Zugriff: August 2018].

102. Anderson, P., Benford, M., Harris, N., Karavali, M., Piercy, J. Real-world physician and patient behaviour across countries: Disease-Specific Programmes - a means to understand. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(11): 3063-72.

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

104. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitgliederstatistik (KM6, Stichtag 1. Juli 2018). Stand. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2018.xlsx [Zugriff: Februar 2019].

105. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018. Stand. [online] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf [Zugriff: Januar 2019].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-35 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-16 bis Tabelle 3-35 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten einer Behandlung mit Galcanezumab und den ZVT anhand der Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch dargestellt. Zusätzlich werden die Kosten relevanter Zusatzleistungen für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) angegeben und daraus die Jahrestherapiekosten berechnet.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Galcanezumab	Teilpopulation A-C	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich (120 mg/Monat s.c.)	12	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A				
Metoprolol	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x täglich (100-200 mg/Tag p.o.)	365	1
Propranolol	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> 2-3 x täglich p.o. (80-120 mg/Tag, Anfangsdosis) Erhaltungsdosis patienten- individuell unterschiedlich.	365	1
Flunarizin	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> <i>Bei Patienten < 65 Jahre:</i> Jeden 2. Tag 10 mg oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 10 mg mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen (p.o.). <i>Bei Patienten ≥ 65 Jahre:</i> Jeden 2. Tag 5 mg oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 5 mg mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen (p.o.).	91-261	1
Topiramät	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> <i>Empfohlene Dosis</i> 2 x täglich (100 mg/Tag p.o.) <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 2 x täglich (50-200 mg/Tag)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Amitriptylin	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> <i>Empfohlene Dosis</i> 1 x täglich (25-75 mg/Tag p.o.) <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 1 x täglich (25-100 mg/Tag p.o.)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B				
Valproinsäure	Teilpopulation B	<u>Kontinuierlich:</u> Täglich (500-1.500 mg/Tag p.o.)	365	1
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	Teilpopulation B	<u>Kontinuierlich:</u> Alle 12 Wochen (155-195 Einheiten i.m.)	4,35	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C				
BSC	Teilpopulation C	<u>Kontinuierlich:</u> Patienten-individuell unterschiedlich	Kontinuierlich, patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
BSC: Best Supportive Care; i.m.: intramuskulär; p.o.: per os; s.c.: subkutan.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Galcanezumab (zu bewertendes Arzneimittel)

Galcanezumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosis Galcanezumab beträgt 120 mg einmal monatlich mittels subkutaner Injektion (Erhaltungsdosis), wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (zwei Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird. Der Behandlungserfolg sollte drei Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A

Metoprolol

Metoprolol ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine halbe bis 1 Tablette Metoprolol 200 mg (entsprechend 100-200 mg) [2] oder ein- bis zweimal täglich 100 mg Metoprolol [3].

Propranolol

Propranolol ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten. Die übliche Anfangsdosis beträgt zwei- bis dreimal täglich 1 Tablette zu 40 mg Propranololhydrochlorid (entsprechend 80-120 mg). Dabei sind die Dosierung und das jeweilige Dosierungsintervall individuell zu ermitteln [4]. Für die Berechnung der Kosten wird die empfohlene Anfangsdosis verwendet, da die Erhaltungsdosis individuell ermittelt werden muss und keine Informationen zur mittleren Erhaltungsdosis vorliegen.

Flunarizin

Flunarizin ist indiziert zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen. Flunarizin sollte nur eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder ein Behandlungsversuch mit diesen keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Die Anfangsdosis beträgt bei Patienten < 65 Jahren 10 mg Flunarizin (1 Hartkapsel zu 10 mg oder 2 Hartkapseln zu 5 mg) täglich und bei Patienten \geq 65 Jahren 5 mg Flunarizin (1 Hartkapsel zu 5 mg) täglich. In der Erhaltungsphase sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem der Patient nur jeden zweiten Tag Flunarizin einnimmt oder an fünf aufeinanderfolgenden Tagen Flunarizin einnimmt mit zwei darauffolgenden behandlungsfreien Tagen. Nach sechs Monaten sollte die Behandlung mit Flunarizin beendet werden, auch wenn die prophylaktische Weiterbehandlung in der Erhaltungsdosis erfolgreich war und gut vertragen wurde. Bei Rückkehr der Symptome sollte die medikamentöse Prophylaxe mit Flunarizin jedoch wieder eingesetzt werden [5]. Für die Berechnung der Kostenobergrenze wird daher als Annäherung eine Erhaltungsdosis von einem Jahr herangezogen.

Topiramate

Topiramate ist indiziert zur Prophylaxe der Migränekopfschmerzen bei Erwachsenen nach sorgfältiger Abwägung möglicher anderer Behandlungsmethoden. Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramate beträgt 100 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen. Die Titration von Topiramate sollte mit 25 mg über eine Dauer von einer Woche beginnen. Die Dosis sollte danach in Schritten von 25 mg/Tag erhöht werden (in 1-wöchentlichen Intervallen). Längere Intervalle zwischen den Dosisanpassungen können erforderlich werden, wenn der Patient das wöchentliche Titrationsschema nicht tolerieren kann. Neben der empfohlenen Gesamttagesdosis von 100 mg/Tag können einige Patienten von einer Gesamttagesdosis von 50 oder auch von 200 mg/Tag profitieren. Eine Gesamttagesdosis von 200 mg/Tag kann für einige Patienten von Vorteil sein. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen wird bei einer Dosierung von 200 mg/Tag jedoch zur Vorsicht geraten [6].

Amitriptylin

Amitriptylin ist indiziert zur prophylaktischen Behandlung der Migräne bei Erwachsenen. Die Dosis ist für jeden Patienten individuell einzustellen, dabei ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer zur Behandlung der Symptomatik anzuwenden. Der empfohlene Dosisbereich beträgt 25-75 mg täglich. Dosierungen über 100 mg sollten mit Vorsicht angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10-25 mg, wobei die Dosis je nach Verträglichkeit alle drei bis sieben Tage um 10-25 mg gesteigert werden kann. Einzeldosen von mehr als 75 mg werden nicht empfohlen [7].

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B

Valproinsäure

Valproinsäure ist gemäß Off-Label-Use-Beschluss (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassen Anwendungsgebieten) indiziert zur Migräne-Prophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung von Valproinsäure zur Migräne-Prophylaxe im Erwachsenenalter darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Psychiatrie und Psychotherapie oder für Neurologie und Psychiatrie erfolgen. Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag bis 1.500 mg/Tag (wirkungsabhängig) empfohlen. Valproinsäure ist bei schwangeren oder stillenden Frauen aufgrund der erheblichen teratogenen Wirkung kontraindiziert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Valproinsäure nur bei gleichzeitiger effektiver Kontrazeption verordnet werden [8].

Clostridium-botulinum-Toxin Typ A

Clostridium-botulinum-Toxin Typ A ist indiziert zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen, und die auf prophylaktische Migränemedikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Kriterien einer chronischen Migräne sind Kopfschmerzen an durchschnittlich 15 oder mehr Tagen pro Monat (davon mindestens acht Tage mit Migräne). Die Verabreichung von Clostridium-botulinum-Toxin Typ A sollte nur durch oder unter der Aufsicht von Neurologen erfolgen, die sich auf die Behandlung der chronischen Migräne spezialisiert haben. Die empfohlene Dosis Clostridium-botulinum-Toxin Typ A beträgt 155-195 Einheiten intramuskulär als 0,1 ml Injektionen (5 Einheiten) in 31-39 Stellen des Kopf- bzw. Nackenbereichs. Als Intervall für Wiederholungsbehandlungen (nur durch den Neurologen) wird ein Zeitraum von zwölf Wochen genannt [9].

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C

Best Supportive Care (BSC)

Da BSC patienten-individuell bestimmt wird, wird auf die Quantifizierung der Kosten für Arzneimittel und darüberhinausgehende Behandlungen, die im Rahmen von BSC angewendet werden, verzichtet. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher im Folgenden eine patienten-individuell unterschiedliche und kontinuierliche BSC-Versorgung angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Galcanezumab	Teilpopulation A-C	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x monatlich (120 mg/Monat s.c.)	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A			
Metoprolol	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> 1 x täglich (100-200 mg/Tag p.o.)	365
Propranolol	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> 2-3 x täglich (80-120 mg/Tag p.o., Anfangsdosis) Erhaltungsdosis patienten- individuell unterschiedlich.	365
Flunarizin	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> <i>Bei Patienten < 65 Jahre:</i> Jeden 2. Tag 10 mg oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 10 mg mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen (p.o.). <i>Bei Patienten ≥ 65 Jahre:</i> Jeden 2. Tag 5 mg oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 5 mg mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen (p.o.).	91-261

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Topiramate	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> <i>Empfohlene Dosis</i> 2 x täglich (100 mg/Tag p.o.) <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 2 x täglich (50-200 mg/Tag p.o.)	365
Amitriptylin	Teilpopulation A	<u>Kontinuierlich:</u> <i>Empfohlene Dosis</i> 1 x täglich (25-75 mg/Tag p.o.) <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 1 x täglich (25-100 mg/Tag p.o.)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B			
Valproinsäure	Teilpopulation B	<u>Kontinuierlich:</u> Täglich (500-1.500 mg/Tag p.o.)	365
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	Teilpopulation B	<u>Kontinuierlich:</u> Alle 12 Wochen (155-195 Einheiten i.m.)	4,35
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C			
BSC	Teilpopulation C	<u>Kontinuierlich:</u> Patienten-individuell	Kontinuierlich, patienten- individuell
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
BSC: Best Supportive Care; i.m.: intramuskulär; p.o.: per os; s.c.:subkutan.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Galcanzumab	Teilpopulation A-C	12	1 x monatlich (120 mg/Monat)	Amtliche DDD nicht verfügbar. Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.440 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A				
Metoprolol	Teilpopulation A	365	1 x täglich (100-200 mg/Tag)	243 DDD-487 DDD (amtliche DDD 0,15 g)
Propranolol	Teilpopulation A	365	2-3 x täglich (80-120 mg/Tag, Anfangsdosis) Erhaltungsdosis patienten-individuell unterschiedlich.	183 DDD-274 DDD (amtliche DDD 0,16 g)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Flunarizin	Teilpopulation A	91-130	<p><i>Bei Patienten < 65 Jahre:</i> Jeden 2. Tag 10 mg oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 10 mg mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen.</p> <p><i>Bei Patienten ≥ 65 Jahre:</i> Jeden 2. Tag 5 mg oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 5 mg mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen.</p>	<p><i>Bei Patienten < 65 Jahre:</i> 91 DDD-261 DDD (amtliche DDD 10 mg)</p> <p><i>Bei Patienten ≥ 65 Jahre:</i> 46 DDD-131 DDD (amtliche DDD 10 mg)</p>
Topiramate	Teilpopulation A	365	<p><i>Empfohlene Dosis</i> 2 x täglich (100 mg/Tag)</p> <p><i>Zugelassener Dosisbereich</i> 2 x täglich (50-200 mg/Tag)</p>	<p><i>Empfohlene Dosis</i> 365 DDD (amtliche DDD ^a 0,1 g)</p> <p><i>Zugelassener Dosisbereich</i> 183 DDD-730 DDD (amtliche DDD ^a 0,1 g)</p>
Amitriptylin	Teilpopulation A	365	<p><i>Empfohlene Dosis</i> 1 x täglich (25-75 mg/Tag)</p> <p><i>Zugelassener Dosisbereich</i> 1 x täglich (25-100 mg/Tag)</p>	<p><i>Empfohlene Dosis</i> 122 DDD-365 DDD (amtliche DDD 75 mg)</p> <p><i>Zugelassener Dosisbereich</i> 122 DDD-487 DDD (amtliche DDD 75 mg)</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B				
Valproinsäure	Teilpopulation B	365	Täglich (500-1.500 mg/Tag)	122 DDD-365 DDD (amtliche DDD 1,5 g)
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	Teilpopulation B	4,33	Alle 12 Wochen (155-195 Einheiten)	Amtliche DDD nicht verfügbar. Jahresdurchschnittsverbrauch: 674-847 Einheiten
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C				
BSC	Teilpopulation C	Kontinuierlich, patienten-individuell unterschiedlich. Maximal 365 Tage.	Patienten-individuell unterschiedlich.	
BSC: Best Supportive Care; DDD: Defined Daily Dose. a: DDD für N02CX57.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-20 genannten Arzneimittel wurde mittels Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels und der Angaben der amtlichen Fassung des anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 ermittelt. Die Fassung wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information herausgegeben [10].

Da die berechneten Angaben zur DDD aus den Fachinformationen oft nicht mit den amtlichen DDD der jeweiligen Arzneimittel übereinstimmen, wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD der einzelnen Arzneimittel aus Tabelle 3-20 wie folgt hergeleitet:

- Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr (Jahresverbrauch) nach Erreichen der stabilen Zieldosis.
- Angabe der amtlichen DDD und Berechnung der DDD Anzahl für die jeweiligen Arzneimittel.

Zur Berechnung der benötigten Gesamtmenge an Wirkstoff pro Patient und Jahr wurde die Anzahl der Behandlungen mit der verabreichten Wirkstoffmenge pro Gabe multipliziert.

Für Galcanezumab und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A ist keine amtliche DDD verfügbar, daher wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet (Multiplikation aus Verbrauch pro Gabe und Gaben pro Jahr).

Tabelle 3-21: Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge

Arzneimittel	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Gesamtmenge pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Galcanezumab	12	1 x monatlich (120 mg/Monat)	12 x 120 mg = 1.440 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A			
Metoprolol	365	1 x täglich (100-200 mg/Tag)	365 x 100 mg = 36.500 mg 365 x 200 mg = 73.000 mg
Propranolol	365	2-3 x täglich (80-120 mg/Tag, Anfangsdosis) Erhaltungsdosis patienten-individuell unterschiedlich.	365 x 80 mg = 29.200 mg 365 x 120 mg = 43.800 mg
Flunarizin	91-130	<i>Bei Patienten < 65 Jahre:</i> Jeden 2. Tag 10 mg oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 10 mg mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen. <i>Bei Patienten ≥ 65 Jahre:</i> Jeden 2. Tag 5 mg oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 5 mg mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen.	<i>Bei Patienten < 65 Jahre:</i> 91 x 10 mg = 910 mg 261 x 10 mg = 2.610 mg <i>Bei Patienten ≥ 65 Jahre:</i> 91 x 5 mg = 455 mg 261 x 5 mg = 1.305 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Arzneimittel	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Gabe	Gesamtmenge pro Jahr
Topiramate	365	<i>Empfohlene Dosis</i> 2 x täglich (100 mg/Tag) <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 2 x täglich (50-200 mg/Tag)	<i>Empfohlene Dosis</i> 365 x 100 mg = 36.500 mg <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 365 x 50 mg = 18.250 mg 365 x 200 mg = 73.000 mg
Amitriptylin	365	<i>Empfohlene Dosis</i> 1 x täglich (25-75 mg/Tag) <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 1 x täglich (25-100 mg/Tag)	<i>Empfohlene Dosis</i> 365 x 25 mg = 9.125 mg 365 x 75 mg = 27.375 mg <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 365 x 25 mg = 9.125 mg 365 x 100 mg = 36.500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B			
Valproinsäure	365	Täglich (500-1.500 mg/Tag)	365 x 500 mg = 182.500 mg 365 x 1500 mg = 547.500 mg
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	4,33	Alle 12 Wochen (155-195 Einheiten)	4,35 x 155 Einheiten = 674 Einheiten 4,35 x 195 Einheiten = 847 Einheiten
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C			
BSC	maximal 365	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
BSC: Best Supportive Care.			

Zur Berechnung der DDD Anzahl für die jeweiligen Arzneimittel wurde die berechnete Gesamtmenge an Wirkstoff pro Jahr durch die amtliche DDD (Angaben der DDD in der amtlichen deutschen ATC Klassifikation) dividiert (Tabelle 3-22) [10]. Bei Galcanezumab und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A ist keine amtliche DDD verfügbar.

Tabelle 3-22: Berechnung der DDD Anzahl

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Gesamtmenge pro Jahr in mg	Amtliche DDD in mg	Berechnete DDD (gerundet)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Galcanezumab	12 x 120 mg = 1.440 mg	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A			
Metoprolol	365 x 100 mg = 36.500 mg 365 x 200 mg = 73.000 mg	150 mg	36.500 mg / 150 mg = 243 DDD 73.000 mg / 150 mg = 487 DDD
Propranolol	365 x 80 mg = 29.200 mg 365 x 120 mg = 43.800 mg	160 mg	29.200 mg / 160 mg = 183 DDD 43.800 mg / 160 mg = 274 DDD
Flunarizin	<i>Bei Patienten < 65 Jahre:</i> 91 x 10 mg = 910 mg 130 x 10 mg = 1.300 mg <i>Bei Patienten ≥ 65 Jahre:</i> 91 x 5 mg = 455 mg 130 x 5 mg = 650 mg	10 mg	<i>Bei Patienten < 65 Jahre:</i> 910 mg / 10 mg = 91 DDD 2.610 mg / 10 mg = 261 DDD <i>Bei Patienten ≥ 65 Jahre:</i> 455 mg / 10 mg = 46 DDD 1.305 mg / 10 mg = 131 DDD
Topiramate	<i>Empfohlene Dosis</i> 365 x 100 mg = 36.500 mg <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 365 x 50 mg = 18.250 mg 365 x 200 mg = 73.000 mg	100 mg ^a	<i>Empfohlene Dosis</i> 36.500 mg / 100 mg = 365 DDD <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 18.250 mg / 100 mg = 183 DDD 73.000 mg / 100 mg = 730 DDD
Amitriptylin	<i>Empfohlene Dosis</i> 365 x 25 mg = 9.125 mg 365 x 75 mg = 27.375 mg <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 365 x 25 mg = 9.125 mg 365 x 100 mg = 36.500 mg	75 mg	<i>Empfohlene Dosis</i> 9.125 mg / 75 mg = 122 DDD 27.375 mg / 75 mg = 365 DDD <i>Zugelassener Dosisbereich</i> 9.125 mg / 75 mg = 122 DDD 36.500 mg / 75 mg = 487 DDD
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B			
Valproinsäure	365 x 500 mg = 182.500 mg 365 x 1.500 mg = 547.500 mg	1,5 g	182.500 mg / 1.500 mg = 122 DDD 547.500 mg / 1.500 mg = 365 DDD
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	4,33 x 155 Einheiten = 671 Einheiten 4,33 x 195 Einheiten = 844 Einheiten	-	-
a: DDD für N02CX57.			

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emgality® (Galcanezumab) 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	2 x 120 mg: 1.365,72 (2 Fertigpens, N1) 3 x 120 mg: 2.027,36 (3 Fertigpens, N3)	1.288,94 [1,77 ^a , 75,01 ^b] 1.913,08 [1,77 ^a , 112,51 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A		
Metoprolol	100 mg: 13,77 ^c (100 Stück, N3) 200 mg: 19,17 ^c (100 Stück, N3)	11,78 [1,77 ^a , 0,22 ^b] 16,75 [1,77 ^a , 0,65 ^b]
Propranolol	40 mg: 19,16 ^c (100 Stück, N3)	16,74 [1,77 ^a , 0,65 ^b]
Flunarizin	5 mg: 32,49 ^c (100 Stück, N3) 10 mg: 52,32 ^c (100 Stück, N3)	29,02 [1,77 ^a , 1,70 ^b] 47,28 [1,77 ^a , 3,27 ^b]
Topiramate	25 mg: 49,42 ^c (200 Stück, N3) 50 mg: 83,34 ^c (200 Stück, N3) 100 mg: 147,23 ^c (200 Stück, N3)	44,61 [1,77 ^a , 3,04 ^b] 75,85 [1,77 ^a , 5,72 ^b] 134,68 [1,77 ^a , 10,78 ^b]
Amitriptylin	25 mg: 18,27 ^c (100 Stück, N3) 50 mg: 25,17 ^c (100 Stück, N3) 75 mg: 31,62 ^c (100 Stück, N3) 100 mg: 34,97 ^c (100 Stück, N3)	15,92 [1,77 ^a , 0,58 ^b] 22,28 [1,77 ^a , 1,12 ^b] 28,22 [1,77 ^a , 1,63 ^b] 31,30 [1,77 ^a , 1,90 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B		
Valproinsäure	500 mg: 44,80 ^c (200 Stück, N3)	40,36 [1,77 ^a , 2,67 ^b]
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	2 x 100 Einheiten: 802,77 (200 Einheiten)	757,16 [1,77 ^a , 43,84 ^b]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C		
BSC	Patienten-individuell unterschiedlich.	
BSC: Best Supportive Care; SGB: Sozialgesetzbuch. a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €). b: Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V. c: Festbetrag.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisen und Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen ZVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2019) entnommen [11].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel). Zur Berechnung der Kosten pro Jahr werden Dosierungen in Auftitrungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, nicht berücksichtigt.

Galcanezumab

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die in Tabelle 3-24 aufgeführten Kosten für die GKV.

Tabelle 3-24: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Galcanezumab

Wirkstärke	Kosten pro Packung	Apothekenrabatt^a	Hersteller-rabatt^b	Menge pro Packung	Kosten pro Injektion	Kosten pro Patient pro Jahr
120 mg	2.027,36 €	1,77 €	112,51 €	3	637,69 €	7.652,32 € ^c
SGB: Sozialgesetzbuch. a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1. c: 12 x 637,69 $\bar{3}$ €						

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A***Metoprolol***

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe sind die Packungsgrößen mit jeweils 100 Tabletten (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärken 100 mg und 200 mg die in Tabelle 3-25 aufgeführten Kosten für die GKV.

Die empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich ½ bis 1 Retardtablette Metoprololtartrat 200 mg (entsprechend 100 bis 200 mg) [2] oder 1 bis 2-mal täglich 100 mg Metoprololtartrat [3]. Bei einer individuellen Dosierung von 100 mg pro Tag können geringere GKV-Kosten erzielt werden, wenn täglich eine halbe Retardtablette Metoprololtartrat 200 mg eingenommen wird (30,57 €). Da bei einer individuellen Dosierung von 100 mg eine Einnahme ohne Tablettenteilung einfacher und weniger fehleranfällig für den Patienten ist, werden die Kosten für die 100 mg Tablette aufgeführt.

Tabelle 3-25: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Metoprolol

Wirkstärke	Kosten pro Packung	Apothekenrabatt ^a	Herstellerrabatt ^b	Menge pro Packung	Kosten pro Tablette	Kosten pro Patient pro Jahr
100 mg	13,77 € ^c	1,77 €	0,22 €	100	0,12 €	43,00 € ^d
200 mg	19,17 € ^c	1,77 €	0,65 €	100	0,17 €	61,14 € ^e

SGB: Sozialgesetzbuch.
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V.
b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 3b.
c: Festbetrag.
d: 365 x 0,1178 €
e: 365 x 0,1675 €

Propranolol

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit 100 Tabletten (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 40 mg die in Tabelle 3-26 aufgeführten Kosten für die GKV. Die übliche Anfangsdosis Propranolol beträgt zwei- bis dreimal täglich eine 40 mg Tablette (entsprechend 80-120 mg) [4]. Für die Berechnung der Kosten wird die empfohlene Anfangsdosis verwendet, da die Erhaltungsdosis individuell ermittelt werden muss und keine Informationen zur mittleren Erhaltungsdosis vorliegen.

Tabelle 3-26: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Propranolol

Wirkstärke	Kosten pro Packung	Apothekenrabatt ^a	Herstellerrabatt ^b	Menge pro Packung	Kosten pro Tablette	Kosten pro Patient pro Jahr
40 mg	19,16 € ^c	1,77 €	0,65 €	100	0,17 €	122,20 € ^d bis 183,30 € ^e

SGB: Sozialgesetzbuch.
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V.
b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 3b.
c: Festbetrag.
d: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 80 mg (365 x 0,1674 € x 2).
e: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 120 mg (365 x 0,1674 € x 3).

Flunarizin

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe sind die Packungsgrößen mit jeweils 100 Tabletten (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärken 5 mg und 10 mg die in Tabelle 3-27 aufgeführten Kosten für die GKV.

Die Erhaltungsdosis Flunarizin bei Patienten unter 65 Jahren beträgt 10 mg Flunarizin jeden zweiten Tag oder an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit zwei darauffolgenden behandlungsfreien Tagen. Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die Erhaltungsdosis 5 mg Flunarizin jeden zweiten Tag oder an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit zwei darauffolgenden behandlungsfreien Tagen. Nach sechs Monaten sollte die Behandlung mit Flunarizin beendet werden [12]. Bei Rückkehr der Symptome sollte die medikamentöse Prophylaxe mit Flunarizin jedoch wiedereingesetzt werden. Für die Berechnung der Kostenobergrenze wird daher als Annäherung eine Erhaltungsdosis von einem Jahr herangezogen.

Tabelle 3-27: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Flunarizin

Wirkstärke	Kosten pro Packung	Apothekenrabatt ^a	Herstellerrabatt ^b	Menge pro Packung	Kosten pro Tablette	Kosten pro Patient pro Jahr
5 mg	32,49 € ^c	1,77 €	1,70 €	100	0,29 €	26,41 € ^d bis 75,74 € ^e
10 mg	52,32 € ^c	1,77 €	3,27 €	100	0,47 €	43,02 € ^f bis 123,40 € ^g

SGB: Sozialgesetzbuch.
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V.
b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 3b.
c: Festbetrag.
d: Kosten beziehen sich auf 91 Tage mit einer täglichen Dosierung von 5 mg (91 x 0,2902 €).
e: Kosten beziehen sich auf 261 Tage mit einer täglichen Dosierung von 5 mg (261 x 0,2902 €).
f: Kosten beziehen sich auf 91 Tage mit einer täglichen Dosierung von 10 mg (91 x 0,4728 €).
g: Kosten beziehen sich auf 261 Tage mit einer täglichen Dosierung von 10 mg (261 x 0,4728 €).

Topiramate

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe sind die Packungsgrößen mit jeweils 200 Tabletten (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärken 25 mg, 50 mg und 100 mg die in Tabelle 3-28 aufgeführten Kosten für die GKV.

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramate beträgt 100 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen. Einige Patienten können laut Fachinformation von einer Gesamttagesdosis von 50-200 mg/Tag profitieren [6].

Tabelle 3-28: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Topiramate

Wirkstärke	Kosten pro Packung	Apothekenrabatt ^a	Herstellerrabatt ^b	Menge pro Packung	Kosten pro Tablette	Kosten pro Patient pro Jahr
25 mg	49,42 € ^c	1,77 €	3,04 €	200	0,22 €	162,83 € ^d
50 mg	83,34 € ^c	1,77 €	5,72 €	200	0,38 €	276,85 € ^e
100 mg	147,23 € ^c	1,77 €	10,78 €	200	0,67 €	491,58 € ^f

SGB: Sozialgesetzbuch.
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V.
b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 3b.
c: Festbetrag.
d: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 50 mg (365 x 0,22305 € x 2).
e: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 100 mg (365 x 0,37925 € x 2).
f: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 200 mg (365 x 0,6734 € x 2).

Amitriptylin

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe sind die Packungsgrößen mit jeweils 100 Tabletten (N3) die wirtschaftlichsten Packungsgrößen. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärken 25 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg die in Tabelle 3-29 aufgeführten Kosten für die GKV.

Der empfohlene Dosisbereich beträgt täglich 25-75 mg. Dosen über 100 mg sollten mit Vorsicht angewendet werden [7].

Tabelle 3-29: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packungen von Amitriptylin

Wirkstärke	Kosten pro Packung	Apothekenrabatt ^a	Herstellerrabatt ^b	Menge pro Packung	Kosten pro Tablette	Kosten pro Patient pro Jahr
25 mg	18,27 € ^c	1,77 €	0,58 €	100	0,16 €	58,11 € ^d
50 mg	25,17 € ^c	1,77 €	1,12 €	100	0,22 €	81,32 € ^e
75 mg	31,62 € ^c	1,77 €	1,63 €	100	0,28 €	103,00 € ^f
100 mg	34,97 € ^c	1,77 €	1,90 €	100	0,31 €	114,25 € ^g

SGB: Sozialgesetzbuch.
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V.
b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 3b.
c: Festbetrag.
d: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 25 mg (365 x 0,1592 €).
e: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 50 mg (365 x 0,2228 €).
f: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 75 mg (365 x 0,2822 €).
g: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 100 mg (365 x 0,313 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B

Valproinsäure

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit jeweils 200 Tabletten (N3) die wirtschaftlichste Packungsgröße. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die Wirkstärke 500 mg die in Tabelle 3-25 aufgeführten Kosten für die GKV.

Zu beachten ist, dass für die Off-Label-Indikation nur die valproinsäurehaltigen Arzneimittel der folgenden pharmazeutischen Unternehmer verordnungsfähig sind und somit nur betrachtet wurden: ACA Müller, ADAG Pharma AG, betapharm Arzneimittel GmbH, Dolorgiet GmbH & Co. KG, IIP – Institut für industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH und TAD Pharma GmbH [8].

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg/Tag, die ggf. wirkungsabhängig bis 1.500 mg/Tag gesteigert werden kann [8].

Tabelle 3-30: Kosten der jeweils wirtschaftlichsten Packung von Valproinsäure

Wirkstärke	Kosten pro Packung	Apothekenrabatt ^a	Herstellerrabatt ^b	Menge pro Packung	Kosten pro Tablette	Kosten pro Patient pro Jahr
500 mg	44,80 €	1,77 €	2,67 €	200	0,20 €	73,66 € ^d bis 220,97 € ^e
SGB: Sozialgesetzbuch. a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V Abs. 3b. c: Festbetrag. d: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 500 mg (365 x 0,2018 €). e: Kosten beziehen sich auf 365 Tage mit einer täglichen Dosierung von 1.500 mg (365 x 0,2018 € x 3).						

Clostridium-botulinum-Toxin Typ A

Gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe ist die Packungsgröße mit 300 Einheiten (Multipack 3 x 100 Einheiten) die wirtschaftlichste Packungsgröße, wenn der Preis pro Einheit betrachtet wird. Nachfolgend wird jedoch die Packung mit 200 Einheiten selektiert, weil die Aufsplittung von Packungen über zwei Termine nicht praktikabel ist. Die Kostendifferenz pro Einheit zwischen dem Multipack 3 x 100 Einheiten und der Packung mit 200 Einheiten beträgt jedoch nur 0,015 € und ist auf Rundungseffekte beim Abzug des gerundeten Herstellerrabattes aus der Lauer-Taxe zurückzuführen. Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die in Tabelle 3-26 aufgeführten Kosten für die GKV. Die empfohlene Dosis Clostridium-botulinum-Toxin Typ A beträgt 155-195 Einheiten intramuskulär als 0,1 ml Injektionen (5 Einheiten) in 31-39 Stellen. Laut Fachinformation ist das Arzneimittel nur für den Einmalgebrauch bestimmt, dementsprechend müssen nicht verwendete Reste der Injektionslösung verworfen werden [9].

Tabelle 3-31: Kosten der wirtschaftlichsten Packung von Clostridium-botulinum-Toxin Typ A

Packung	Kosten pro Packung	Apothekenrabatt ^a	Herstellerrabatt ^b	Einheiten pro Packung	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
BOTOX 200 Allergan- Einheiten	802,77 €	1,77 €	43,84 €	200	3,79 €	3.290,04 € ^c
SGB: Sozialgesetzbuch. a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V Abs. 1. c: Kosten beziehen sich auf 4,35 Gaben einer Packung mit Verwurf ((365:7:12) x 3,7858 € x 200).						

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C

Best Supportive Care (BSC)

Es wird eine patienten-individuell unterschiedliche und kontinuierliche BSC-Versorgung angenommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Galcanezumab	Teilpopulation A-C	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A				
Metoprolol	Teilpopulation A	Keine	-	-
Propranolol	Teilpopulation A	Erhebung folgender Laborwerte: GPT GOT Gamma-GT Bilirubin	Regelmäßig	4
Flunarizin	Teilpopulation A	Keine	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Topiramate	Teilpopulation A	Keine	-	-
Amitriptylin	Teilpopulation A	EKG Ausschluss von Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie)	Vor Beginn der Behandlung Regelmäßig	1 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B				
Valproinsäure	Teilpopulation B	Mechanisiertes Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, GOT, GPT, gamma-GT, Lipase, Alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, INR, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und assoziierten Faktoren	Vor Beginn der Behandlung Monatliche Kontrollen im ersten Halbjahr	7
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	Teilpopulation B	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C				
BSC	Teilpopulation C	Patienten-individuell unterschiedlich.		
BSC: Best Supportive Care; EKG: Elektrokardiographie; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; INR: International Normalized Ratio; PTT: partielle Thromboplastinzeit.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entnommen.

Bis auf Propranolol, Amitriptylin und Valproinsäure entstehen für alle betrachteten Arzneimitteltherapien gemäß den Fachinformationen keine regelhaften Kosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (keine systematischen Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger notwendiger GKV-Leistungen). Patienten-individuell können für alle betrachteten Arzneimitteltherapien weitere GKV-Leistungen erforderlich werden. Die auftretenden Kosten für BSC (da patienten-individuell unterschiedlich) werden nicht dargestellt.

Gemäß Fachinformation von Propranolol sind die Leberwerte regelmäßig zu überprüfen [4]. Folgende im Zusammenhang mit der Leberfunktion stehende Werte können kontrolliert werden: GPT, Gamma-GT, GOT und Bilirubin. Die regelmäßige Überprüfung wird als einmal pro Quartal interpretiert.

Vor Beginn der Behandlung mit Amitriptylin ist ein EKG durchzuführen, um das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms auszuschließen. Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) sind bekannt dafür, dass sie das Risiko für Arrhythmien erhöhen [7], daher sollten die Kalium- und Magnesiumwerte regelmäßig überprüft werden. Die regelmäßige Überprüfung wird als einmal pro Quartal interpretiert.

Laut Fachinformation sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Valproinsäure grundsätzlich eine ausführliche klinische Untersuchung, insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathie, Pankreaserkrankungen und Gerinnungsstörungen durchgeführt werden. Zusätzlich sollten die folgenden Laborparameter bestimmt werden: Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, INR, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und assoziierten Faktoren [13]. Während den ersten sechs Behandlungsmonaten sollte enger direkter oder telefonischer Kontakt zwischen Patient und behandelndem Arzt gehalten werden. So wird in der Fachinformation erwähnt, dass zwei Wochen nach Behandlungsbeginn ein erster Telefonkontakt stattfinden sollte. Die erste ärztliche Untersuchung (mit laborchemischer Untersuchung) sollte nach vier Behandlungswochen stattfinden. Die Telefon- und direkten Arztkontakte sollten in regelmäßigen Abständen stattfinden (Arztkontakte in Woche 8, 12, 16, 22, 28, 40 und 52; Telefonkontakte in Woche 6, 10, 14, 19 und 34). Bei Erwachsenen sollten im ersten Halbjahr zudem monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter stattfinden [13].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-32 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Propranolol	
GPT – EBM 32070	0,25
Gamma-GT – EBM 32071	0,25
GOT – EBM 32069	0,25
Bilirubin gesamt – EBM 32058	0,25
Amitriptylin	
Elektrokardiographische Untersuchung – EBM 27320	8,66
Kalium – EBM 32081	0,25
Magnesium – EBM 32248	1,40
Valproinsäure	
Mechanisiertes Blutbild – EBM 32120	0,50
PTT – EBM 32112	0,60
Bilirubin gesamt – EBM 32058	0,25
GOT – EBM 32069	0,25
GPT – EBM 32070	0,25
Gamma-GT – EBM 32071	0,25
Lipase – EBM 32073	0,40
Alpha-Amylase im Blut – EBM 32072	0,40
Glukose – EBM 32057	0,25
Gesamteiweiß – EBM 32056	0,25
INR (Quick) – EBM 32113	0,60
Fibrinogen – EBM 32116	0,75
Faktor VIII-assoziiertes Protein – EBM 32217	30,20
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; INR: International Normalized Ratio; PTT: partielle Thromboplastinzeit.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der ZVT entnommen. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [14].

Geben Sie in Tabelle 3-34 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-32 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-33 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Galcanezumab	Teilpopulation A-C	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A				
Metoprolol	Teilpopulation A	Keine	-	-
Propranolol	Teilpopulation A	GPT	1,00	1.428.352,00- 1.444.837,00
		GOT	1,00	1.428.352,00- 1.444.837,00
		Gamma-GT	1,00	1.428.352,00- 1.444.837,00
		Bilirubin	1,00	1.428.352,00- 1.444.837,00
Summe Propranolol			4,00	5.713.408,00- 5.779.348,00
Flunarizin	Teilpopulation A	Keine	-	-
Topiramate	Teilpopulation A	Keine	-	-
Amitriptylin	Teilpopulation A	Elektrokardiographische Untersuchung	8,66	12.369.528,32- 12.512.288,42
		Kalium	1,00	1.428.352,00- 1.444.837,00
		Magnesium	5,60	7.998.771,20- 8.091.087,20
Summe Amitriptylin			15,26	21.796.651,52- 22.048.212,62

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B				
Valproinsäure	Teilpopulation B	Mechanisiertes Blutbild	3,50	5.047,00-317.765,00
		PTT	4,20	6.056,40-381.318,00
		Bilirubin gesamt	1,75	2.523,50-158.882,50
		GOT (SGOT)	1,75	2.523,50-158.882,50
		GPT (SGPT)	1,75	2.523,50-158.882,50
		Gamma-GT	1,75	2.523,50-158.882,50
		Lipase	2,80	4.037,60-254.212,00
		Alpha-Amylase im Blut	2,80	4.037,60-254.212,00
		Glukose	1,75	2.523,50-158.882,50
		Gesamteiweiß	1,75	2.523,50-158.882,50
		INR (Quick)	4,20	6.056,40-381.318,00
		Fibrinogen	5,25	7.570,50-476.647,50
Faktor VIII-assoziiertes Protein	211,40	304.838,80-19.193.006,00		
Summe Valproinsäure			244,65	352.785,30-22.211.773,50
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	Teilpopulation B	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C				
BSC	Teilpopulation C	Patienten-individuell unterschiedlich		
BSC: Best Supportive Care; gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; PTT: partielle Thromboplastinzeit; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-35 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV werden berechnet, indem die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Teilpopulation multipliziert werden. Bei Flunarizin wurden die Jahrestherapiekosten mit Patienten in der Teilpopulation A unter 65 Jahren bzw. Patienten in der Teilpopulation A über 65 Jahren multipliziert. Durch Kombination der altersspezifischen administrativen Prävalenzen (18-64 Jahre: 4,49%; ≥ 65 Jahre: 2,54%) [15], der Gesamtbevölkerung in Deutschland ($n = 82.979.100$) [16] und der Bevölkerungsverteilung in Deutschland (18-64 Jahre: 62%, ≥ 65 Jahre: 22%) [17] wird geschätzt, dass sich die Teilpopulation A in 83% < 65 -Jährige ($n = 1.185.532-1.199.215$) und 17% ≥ 65 -Jährige ($n = 242.820-245.622$) aufteilt. Bei einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 82.979.100 ergeben sich 51.447.042 Personen zwischen 18 und 64 Jahren ($82.979.100 * 62\%$) und 18.255.402 Personen ab 65 Jahren ($82.979.100 * 22\%$). Es ergeben sich 2.309.972 Personen mit einer Migräne-Diagnose zwischen 18 und 64 Jahren ($51.447.042 * 4,49\%$) und 463.687 Personen mit einer Migräne-Diagnose ab 65 Jahren ($18.255.402 * 2,54\%$). Damit sind schätzungsweise 83% aller erwachsener Personen mit Migräne-Diagnose in Deutschland unter 65 Jahren ($2.309.972/(2.309.972 + 463.687)$) und 17% aller Personen mit Migräne-Diagnose in Deutschland 65 Jahre oder älter ($463.687/(2.309.972 + 463.687)$)¹.

¹ Bei der altersspezifischen Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergibt sich durch Rundungen eine leicht abweichende Gesamtpopulation erwachsener Personen mit Migräne-Diagnose in Deutschland (2.773.659 statt der im Dossier verwendeten 2.774.157).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (min)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (max)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (min)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (max)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Galcanezumab	Teilpopulation A	7.652,32	7.652,32	10.930.206.576,64	11.056.355.071,84
	Teilpopulation B	7.652,32	7.652,32	11.034.645,44	694.754.132,80
	Teilpopulation C	7.652,32	7.652,32	111.899.875,36	595.404.062,24
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung A					
Metoprolol	Teilpopulation A	43,00	61,14	61.419.136,00- 62.127.991,00	87.329.441,28- 88.337.334,18
Propranolol	Teilpopulation A				
<i>Arzneimittelkosten</i>		122,20	183,30	174.544.614,40- 176.559.081,40 ^b	261.816.921,60- 264.838.622,10 ^b
<i>Zusatzkosten</i>		4,00	4,00	5.713.408,00- 5.779.348,00	5.713.408,00- 5.779.348,00
<i>Gesamtkosten</i>		126,20	187,30	180.258.022,40- 182.338.429,40 ^b	267.530.329,60- 270.617.970,10 ^b
Flunarizin	Teilpopulation A				
	≥ 65 Jahre	26,41	75,74	6.412.876,20- 6.486.877,02	18.391.186,80- 18.603.410,28
	< 65 Jahre	43,02	123,40	51.001.586,64- 51.590.229,30	146.294.648,80- 147.983.131,00
Topiramamat	Teilpopulation A	162,83	491,58	232.578.556,16- 235.262.808,71	702.149.276,16- 710.252.972,46
Amitriptylin	Teilpopulation A				
<i>Arzneimittelkosten</i>		58,11	114,25	83.001.534,72- 83.959.478,07	163.189.216,00- 165.072.627,25
<i>Zusatzkosten</i>		15,26	15,26	21.796.651,52- 22.048.212,62	21.796.651,52- 22.048.212,62
<i>Gesamtkosten</i>		73,37	129,51	104.798.186,24- 106.007.690,69	184.985.867,52- 187.120.839,87

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (min)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (max)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (min)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (max)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung B					
Valproinsäure	Teilpopulation B				
Arzneimittelkosten		73,66	220,97	106.217,72-6.687.591,40	318.638,74-20.061.866,30
Zusatzkosten		244,65	244,65	352.785,30-22.211.773,50	352.785,30-22.211.773,50
Gesamtkosten		318,31	465,62	459.003,02-28.899.364,90	671.424,04-42.273.639,80
Clostridium-botulinum-Toxin Typ A	Teilpopulation B	3.290,04	3.290,04	4.744.237,68	298.702.731,60
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Fragestellung C					
BSC	Teilpopulation C	Patienten-individuell unterschiedlich			
<p>BSC: Best Supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Für die Berechnung der Kosten wurde die empfohlene Anfangsdosis verwendet, da die Erhaltungsdosis individuell ermittelt werden muss und keine Informationen zur mittleren Erhaltungsdosis vorliegen. Die Jahrestherapiekosten können demnach patienten-individuell unterschiedlich sein.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen momentanen medizinischen Weiterentwicklung im Bereich der medikamentösen Migräne-Prophylaxe und dem damit verbundenen erfolgten und in naher und mittelfristiger Zukunft zu erwartenden Markteintritten, sind Versorgungsanteile für Galcanezumab in den nächsten fünf Jahren nicht valide schätzbar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in der Realität ein Einsatz von Galcanezumab in den Teilpopulationen A und B eher unwahrscheinlich ist, da aus wirtschaftlicher Betrachtung heraus anderen Arzneimitteln der Therapievorzug zu geben ist. Zudem ist zu erwarten, dass nur ein Teil der Patienten aus Teilpopulation C mit Galcanezumab behandelt werden wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es kann nicht valide geschätzt werden, welche Änderungen sich in den Jahrestherapiekosten ergeben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Bestimmung der Behandlungsdauer, der Dosierungen (Verbrauch der Arzneimittel) und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Angaben aus den Fachinformationen der jeweiligen ZVT herangezogen.

Zur Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel wurde der Herstellerabgabepreis für Galcanezumab herangezogen, der vom pU zur Verfügung gestellt wurde in Verbindung mit den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130 a SGB V. Die Berechnung der Kosten für die jeweilige ZVT beruht auf den Herstellerabgabepreisen und den Apothekeneinkaufspreisen, die der Lauer-Steuer entnommen wurden und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130 a SGB V.

Preisinformationen für die GKV-Zusatzkosten wurden dem EBM-Katalog entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Metoprolol AbZ 200 mg Retardtabletten. Stand: Februar 2014. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

3. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation - Metoprolol Heumann. Stand: November 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

4. STADAPHARM GmbH. Fachinformation - Propranolol STADA® 40 mg Tabletten. Stand: Oktober 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

5. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation - Flunarizin acis®. Stand: Januar 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

6. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation - Topiramat Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

7. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Amitriptylin-CT 25 mg / 75 mg Tabletten. Stand: November 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

8. 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].

9. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation - BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten. Stand: Oktober 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019.

11. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer-Taxe. [online]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/lf/seiten/verwaltung/kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 19.02.2019].

12. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation - Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln. Stand: Juni 2017. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

13. TAD Pharma GmbH. Fachinformation - Valpro TAD chrono[®] 300 mg/- chrono[®] 500 mg. Stand: August 2018. [online] URL: www.fachinfo.de [Zugriff: Februar 2019].

14. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM. Stand: 1. Januar 2019. [online] URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff: Februar 2019].

15. Team Gesundheit GmbH. Epidemiology, clinical characteristics of and current utilization patterns in patients with migraine and cluster headache in Germany. Studienbericht. 2019.

16. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 2019. [online] URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=4C27FFADF7CD5A1CCBB0FF3ED118BD37.InternetLive1 [Zugriff: Februar 2019].

17. Statistisches Bundesamt (Destatis). 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Stand: 2015. [online] URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&a=18,65&g> [Zugriff: August 2018].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Galcanezumab wurden der Fachinformation entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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.

Patienten sollten angewiesen werden, eine versäumte Gabe so bald wie möglich nachzuholen und anschließend die Gabe monatlich - ab dem Tag der nachgeholten Injektion - fortzuführen.

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.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Galcanezumab wurde bei älteren Patienten nicht untersucht. Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Pharmakokinetik von Galcanezumab vom Alter nicht beeinflusst wird.

Eingeschränkte Nierenfunktion/Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galcanezumab bei Kindern im Alter von sechs bis 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Galcanezumab bei Kindern unter sechs Jahren zur Migräne-Prophylaxe.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Patienten können sich Galcanezumab selbst injizieren, wobei sie die Bedienungsanleitung befolgen müssen. Galcanezumab kann subkutan in Bauch, Oberschenkel, dorsal am Oberarm oder in den Gesäßbereich injiziert werden. Nach einer entsprechenden Schulung können sich Patienten Galcanezumab selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angebracht hält.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläres Risiko

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.

Schwere Überempfindlichkeit

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Basierend auf den Eigenschaften von Galcanezumab sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 Immunglobulin (IgG) die Plazentaschranke passiert. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Galcanezumab während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

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.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Über 2.500 Patienten wurden insgesamt in klinischen Studien zur Migräne-Prophylaxe mit Galcanezumab behandelt. Über 1.400 Patienten wurden in der doppelblinden Behandlungsphase der placebokontrollierten Phase 3 Studien mit Galcanezumab behandelt. 279 Patienten wurden zwölf Monate lang behandelt.

Als Nebenwirkungen wurden unter der Gabe von 120 mg bzw. 240 mg von Schmerzen an der Injektionsstelle (10,1% bzw. 11,6%), Reaktionen an der Injektionsstelle (9,9% bzw. 14,5%), Vertigo (0,7% bzw. 1,2%), Obstipation (1,0% bzw. 1,5%), Pruritus (0,7% bzw. 1,2%) und Urtikaria (0,3% bzw. 0,1%) 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.

Tabelle 3-36: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle ^a		

a: Die am häufigsten berichteten Ereignisse ($\geq 1\%$) waren: Reaktionen an der Injektionsstelle, Erytheme an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Blutergüsse an der Injektionsstelle, Schwellungen an der Injektionsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen oder Schmerz an der Injektionsstelle

Die meisten Ereignisse im Zusammenhang mit der Injektionsstelle waren leicht bis mittelschwer. Weniger als 0,5% der Patienten, die Galcanezumab während der Phase 3 Studien bekommen hatten, brachen die Behandlung aufgrund einer Reaktion an der Injektionsstelle ab. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle wurden innerhalb von einem Tag berichtet und verschwanden im Durchschnitt innerhalb von fünf Tagen. Bei 86% der Patienten, die von Schmerzen an der Injektionsstelle berichteten, trat das Ereignis innerhalb von einer Stunde nach der Injektion auf und endete durchschnittlich innerhalb eines Tages. Ein Prozent der Patienten, die Galcanezumab während der Phase 3 Studien erhielten, berichteten über starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

Urtikaria

Urtikaria kam gelegentlich vor. In klinischen Studien mit Galcanezumab wurden schwere Fälle von Urtikaria berichtet.

Immunogenität

Die Inzidenz der Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff lag in den klinischen Studien während des doppelblinden Behandlungszeitraums bei 4,8% für die Patienten, die Galcanezumab einmal monatlich erhielten (bis auf die Antikörper bei einem Patienten hatten die Antikörper aller anderen Patienten neutralisierende Aktivität). Bei zwölf Monaten Behandlung mit Galcanezumab entwickelten bis zu 12,5% der Patienten Antikörper gegen Galcanezumab. Die meisten dieser Antikörper wiesen einen niedrigen Titer auf und waren in vitro nachweislich neutralisierend. Jedoch hatte das Vorhandensein von Antikörpern gegen Galcanezumab keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Galcanezumab.

Überdosierung

Dosierungen von bis zu 600 mg wurden Menschen subkutan verabreicht, ohne dass dosislimitierende Toxizität beobachtet wurde. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Nebenwirkungen zu überwachen und falls erforderlich sofort eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Galcanezumab ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (SmPC, Annex IIB [2]).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Annex IID [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Galcanezumab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2], siehe Tabelle 3-37.

Tabelle 3-37: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	Nicht zutreffend.
Wichtige potenzielle Risiken	
Schwere Überempfindlichkeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse haben.	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4).
Hypertonie während der Schwangerschaft und Präeklampsie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6).
Fehlende Information	
Anwendung während der Schwangerschaft	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6).
Langzeit-Sicherheit einschließlich Malignität	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 5.3).
SmPC: Summary of Product Characteristics.	

Zusätzliche geplante Pharmakovigilanz-Aktivitäten umfassen die Durchführung einer retrospektiven Kohorten-Studie, um die Langzeitsicherheit von Galcanezumab zu untersuchen, und eine weitere Kohorten-Studie, um die Auswirkung von Galcanezumab auf die Schwangerschaft zu untersuchen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation, SmPC und dem RMP zu Galcanezumab entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Eli Lilly and Company. EPAR Product Information Galcanezumab. 2019.

3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 1.0). 2018.