

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

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

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Patienten zugelassen, die auf prophylaktische Migränebehandlung nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (6). Valproinsäure darf zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen ab 18 Jahren im Rahmen des Off-Label-Use nur eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist (7).</p> <p>Mit Galcanezumab wurde der zweite monoklonale Antikörper, der sich spezifisch gegen das Migräne auslösende Neuropeptid Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP) richtet, in den Markt eingeführt. Galcanezumab ist seit 1. April 2019 als subkutane Injektion zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränekopfschmerztagen pro Monat zugelassen.</p> <p>Galcanezumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) hergestellt wird. Galcanezumab bindet an CGRP und hindert dieses somit an der Aktivierung seines Rezeptors. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen (8).</p> <p>Galcanezumab wird subkutan am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms oder in den Gesäßbereich appliziert. Patienten sollen nach angemessener Schulung Galcanezumab selbst verabreichen. Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg Galcanezumab einmal monatlich, die Behandlung wird mit einer Initialdosis von 240 mg (zwei Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet. Galcanezumab muss im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert werden. Ungekühlt kann das Arzneimittel bis zu sieben Tage bei bis zu 30 °C gelagert werden (8).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Galcanezumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 451 450 518">Frage- stellung</th> <th data-bbox="450 451 891 518">Indikation</th> <th data-bbox="891 451 1200 518">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 518 450 699">1</td> <td data-bbox="450 518 891 699">unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist</td> <td data-bbox="891 518 1200 699">Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 699 450 874">2</td> <td data-bbox="450 699 891 874">Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin<sup>b</sup></td> <td data-bbox="891 699 1200 874">Valproinsäure<sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>d</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 874 450 1082">3</td> <td data-bbox="450 874 891 1082">Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure<sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>d</sup></td> <td data-bbox="891 874 1200 1082">BSC<sup>e</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen.</p> <p>c: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.</p> <p>d: Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin <sup>b</sup>	Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>	3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>	BSC <sup>e</sup>	
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>												
1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet ist	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie												
2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin <sup>b</sup>	Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>												
3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure <sup>c</sup> oder Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>d</sup>	BSC <sup>e</sup>												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>e: Als BSC (Best Supportive Care) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> </div>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 12</p>	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b> Die ZVT des G-BA ist in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b> Die Auswahl der ZVT zu den Fragestellungen 1 und 2 ist aus Sicht der AkdÄ angemessen und entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der üblichen klinischen Praxis (3;9).</p> <p>Für die Fragestellung 3 legte der G-BA zunächst fest, dass die Patienten mit fünf Standardprophylaktika vorbehandelt oder für eine solche Behandlung nicht geeignet sein sollten. Zusätzlich sollte Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A versucht oder die Eignung für diese Therapie ausgeschlossen worden sein. In einem Beratungsgespräch mit dem pU präzisierter der G-BA, dass eine Vorbehandlung mit mindestens zwei Wirkstoffen ausreiche, wenn die anderen Optionen zumindest erwogen wurden. Diese spätere Einschränkung ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da im klinischen Alltag häufig erwartete Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme unter Flunarizin, Amitriptylin oder Valproinsäure, Blutdruckabfall unter Betablockern oder Amitriptylin oder Blasenentleerungsstörungen unter Amitriptylin die Therapieoptionen schon von vornherein begrenzen können. Allerdings führt sie dazu, dass es nicht mehr sichergestellt ist, dass diese Population ausschließlich Patienten mit Migräne beinhaltet, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Damit ist die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Validität der Ergebnisse sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt.</p> <p>In der EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN-Studie waren jeweils ca. 80 % der Teilnehmer Frauen, etwa die Hälfte jünger als 45 Jahre und damit im gebärfähigen Alter. Somit war bei 40 % der Studienteilnehmer Valproinsäure nicht nur nicht geeignet, sondern sogar kontraindiziert, es sei denn, die Patientinnen unterzogen sich den strengen Vorgaben des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (10). Dies spiegelt auch den klinischen Alltag wider, sodass Valproinsäure als ZVT bei Migräne nur eine nachgeordnete Rolle spielt.</p> <p>Die ZVT zu Fragestellung 3 – BSC – also die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ist als einzig verbleibende Option akzeptabel, wenn alle o. g. medikamentösen Therapien versagen. Allerdings ist BSC nicht umfassend definiert und unterliegt zudem großer regionaler Variabilität.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 13–14</p>	<p><b><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></b></p> <p><b>Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2</b></p> <p>Die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 schlossen männliche und weibliche Patienten mit EM im Alter von 18 bis 65 Jahren mit oder ohne Aura ein, die in den vorausgegangenen drei Monaten 4–14 Migränekopfschmerztagen/Monat und mindestens zwei Migräneattacken hatten. Die Migräne musste seit einem Jahr bestehen und vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten sein. Die Ausgangsbefunde wurden mittels eines elektronischen Tagebuchs über 30–40 Tage erhoben, daran schloss sich eine Behandlungsphase von sechs Monaten an. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>subkutan alle vier Wochen Placebo, 120 mg Galcanezumab (nach Initialdosis von 240 mg) oder 240 mg Galcanezumab, stratifiziert nach geografischer Region und Häufigkeit der Migränekopfschmerz-tage pro Monat.</p> <p>In die Studie EVOLVE-1 wurden 862 Patienten randomisiert, 858 da-von bekamen mindestens eine Dosis der Studienmedikation: Pla-cebo (n = 433), 120 mg Galcanezumab (n = 213) oder 240 mg (n = 212) Galcanezumab. Die Patienten waren in den Galcanezu-mab-Armen im Median 40 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 41 Jahre alt und zu 84 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 9 Migränekopfschmerztage/Monat, an im Mittel 7 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Medi-kation. 81,9 % der Patienten schlossen die doppelblinde Behand-lungsphase ab (351 im Placebo-Arm, 177 im 120-mg-Galcanezu-mab-Arm und 175 im 240-mg-Galcanezumab-Arm).</p> <p>In die Studie EVOLVE-2 wurden 922 Patienten randomisiert, 915 da-von bekamen mindestens eine Dosis der Studienmedikation: Pla-cebo (n = 461), 120 mg Galcanezumab (n = 231) oder 240 mg (n=223) Galcanezumab. Die Patienten waren in den Galcanezumab-Armen im Median 41 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 42 Jahre alt und zu 85 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 9 Migränekopfschmerztage/Monat, an im Mittel 7,5 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Me-dikation. 85,8 % der Patienten schlossen die doppelblinde Behand-lungsphase ab (387 im Placebo-Arm, 203 im 120-mg-Galcanezu-mab-Arm und 195 im 240-mg-Galcanezumab-Arm) (11;12).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Studie REGAIN</b></p> <p>In die REGAIN-Studie wurden männliche und weibliche Patienten mit CM im Alter von 18 bis 65 Jahren mit oder ohne Aura und mit <math>\geq 15</math> Migränekopfschmerztage/Monat und davon <math>\geq 8</math> Migränekopfschmerztage/Monat in den vorausgegangenen drei Monaten eingeschlossen. Sie wurden im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten subkutan alle vier Wochen Placebo (n = 558), 120 mg Galcanezumab (n = 278; nach Initialdosis von 240 mg) oder 240 mg Galcanezumab (n = 277), stratifiziert nach geografischer Region und Häufigkeit der Migränekopfschmerztage pro Monat. Die Patienten waren in den Galcanezumab-Armen im Median 40 Jahre alt und im Placebo-Arm im Median 41 Jahre alt und zu 83 % bzw. 87 % weiblich. Die mittlere Migränehäufigkeit bei Studienbeginn betrug etwa 19 Migränekopfschmerztage/Monat, an im Mittel 15 davon erfolgte die Einnahme von migränespezifischer Medikation. Bei 63,8 % der Patienten wurde ein Übergebrauch von Akutmedikation berichtet. 77,8 % der Patienten hatten bereits mindestens eine medikamentöse Migräneprophylaxe, bei 29,5 % davon hatten bereits mindestens zwei Behandlungsoptionen versagt. Nach einer Beobachtungsphase von 30–40 Tagen, in der die Ausgangsbefunde erhoben wurden, erfolgte die Behandlungsphase über zwölf Wochen. Bis zu 30 % der Patienten pro Behandlungsarm war es erlaubt, eine stabile Migräneprophylaxe mit Propranolol oder Topiramate ohne Dosisanpassung fortzusetzen.</p> <p>Ausschlusskriterien waren u. a. ein fehlendes Ansprechen auf mindestens drei Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen und eine Vorgeschichte von akuten kardiovaskulären</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungen und entsprechenden Interventionen sowie EKG-Veränderungen einschließlich einer Verlängerung der QT-Zeit (11-13).</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien sind für Zulassungsstudien angemessen. Zur Beurteilung eines Zusatznutzens der Population der Fragestellung 3 ergeben sich jedoch durch den Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen und Patienten ab drei fehlgeschlagenen Versuchen einer Migräneprophylaxe Einschränkungen.</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Das Design der Studien ist insgesamt zur Beurteilung eines Zusatznutzens der Fragestellung C geeignet.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Die Behandlungsdauer von sechs Monaten bei EM ist angemessen; die Behandlungsdauer von drei Monaten bei CM ist knapp bemessen, aber in Übereinstimmung mit entsprechenden Leitlinien (14;15).</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Galcanezumab wurde in den Dosierungen von 120 mg und 240 mg einmal pro Monat eingesetzt (s. o.). Diese Dosierungen stützen sich auf eine Dosisfindungsstudie der Phase II (16).</p> <p>Im ersten Monat erhielten alle Patienten eine Initialdosis von 240 mg; dieses ist aus pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Gründen sinnvoll zur Erzielung eines früh einsetzenden Effektes (17).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Beurteilung des Zusatznutzens wurde nur die in Deutschland zugelassene Dosierung von 120 mg/Monat berücksichtigt.</p> <p><u>Messinstrumente</u></p> <p>Kopfschmerzen mit oder ohne Aura wurden entsprechend den ICHD-3-Kriterien erfasst (18). Es kommen Messinstrumenten zur Anwendung, die zur Erfassung des Einflusses auf die Morbidität geeignet und üblich sind. Sie stimmen mit entsprechenden Leitlinien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der International Headache Society überein (14;15).</p> <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Einleitend ist anzumerken, dass die vom statistischen Analyseplan abweichende Auswertung ohne eine Begründung durch den pU erfolgte.</p> <p>Zur statistischen Auswertung wurden die ITT-Populationen aus den drei Zulassungsstudien herangezogen, die der Fragestellung C am nächsten kamen und die mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 120 mg/Monat behandelt wurden.</p> <p>Der pU hat die Daten der beiden EVOLVE-Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst, sofern ausreichende Homogenität bestand, und die REGAIN-Studie separat analysiert.</p> <p>Diese zur Auswertung verwendeten statistischen Methoden erscheinen der AkdÄ angemessen und wurden vom IQWiG weitgehend akzeptiert.</p> <p><u>Studienpopulation</u></p> <p>Der pU folgte der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Für die Fragestellungen 1 und 2 legt der pU keine Daten für die Nutzenbewertung von Galcanezumab im Vergleich zur ZVT vor.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Fragestellung 3 werden die Zulassungsstudien der Phase III EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN herangezogen, in denen die Behandlung mit Galcanezumab im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit BSC untersucht wurde (12).</p> <p>Die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 untersuchen die prophylaktische Wirkung von Galcanezumab bei EM mit oder ohne Aura und weisen ein identisches Design auf, was sie für eine Zusammenfassung in einer Metaanalyse geeignet macht.</p> <p>Die REGAIN-Studie untersucht die prophylaktische Wirkung bei CM. Das Design ist den EVOLVE-Studien ähnlich, jedoch beträgt die Behandlungsdauer nur drei Monate anstatt sechs Monate bei den EVOLVE-Studien. Aufgrund der unterschiedlichen Diagnosen/Populationen und der unterschiedlichen Behandlungsdauer erscheint es aber zweifelhaft, ob die REGAIN-Studie in die metaanalytische Auswertung eingeschlossen werden kann.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird von der AkdÄ wie auch vom IQWiG insgesamt als niedrig eingestuft.</p> <p>Erwartungsgemäß sind diese Studienpopulationen mit vorangehendem Therapieversagen geringfügig älter und haben häufigere Migräneattacken als diejenigen, die den Zulassungsbehörden vorgelegt und in Publikationen berücksichtigt wurden.</p> <p>Zusätzlich durften die Patientinnen und Patienten Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke anwenden.</p> <p>Es stand den Patienten eine Liste der zu verwendeten Wirkstoffe zur Verfügung, allerdings waren nicht alle in Deutschland zugelassen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Des Weiteren standen den Patienten nicht alle Behandlungsoptionen wie bspw. Akupunktur zur Verfügung.</p> <p>In der REGAIN-Studie konnten die Patienten ihre Behandlung mit Topiramamat oder Propranolol in einer stabilen Dosierung weiter fortführen.</p> <p>Insgesamt sind nach Auffassung der AkdÄ die Studienpopulationen für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet mit der Einschränkung, dass Patienten bei denen <math>\geq 3</math> Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, ausgeschlossen waren. Somit ist nicht auszuschließen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine weitere der oben genannten zugelassenen Therapien und nicht allein BSC infrage gekommen sein könnte. Der weitgehende Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Risiken und Patienten <math>&gt; 65</math> Jahre schränkt die Aussagekraft zur Sicherheit in dieser Population ein.</p> <p>Die untersuchten Subgruppen sind umfangreich und adäquat: Geschlecht, Ethnie, Region, Anzahl der Migränekopfschmerztage pro Monat zu Baseline <math>&lt; 8</math> vs. <math>\geq 8</math>, Auftreten von Aura zu Baseline, Begleitbehandlung zur Migräneprophylaxe, Medikamentenübergebrauch zu Baseline.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 30, 44	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>In keiner der Zulassungsstudien wurde Todesfälle beobachtet, die auf die Medikation zurückzuführen waren.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p>In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurde der Einfluss der Studienmedikation auf die monatlichen Migränekopf-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schmerztage im Vergleich zu Placebo erfasst, einschließlich Responderanalysen und zahlreicher abgeleiteter Parameter, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage</li> <li>• Reduktion <math>\geq 30\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math>, <math>100\%</math></li> <li>• Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerzstunden</li> <li>• Veränderung der monatlichen Migränekopfschmerztage mit Akutmedikation, mit Übelkeit und/oder Erbrechen, mit Photophobie und Phonophobie, mit Aura oder prodromalen Symptomen</li> </ul> <p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich eine signifikante und robuste Wirksamkeit von Galcanezumab in der 120-mg-Dosierung. Die höhere Dosierung von 240 mg erzielt keine relevant bessere Wirkung. Gegenüber Placebo werden die monatlichen Migränekopfschmerztage um 1,9–2,2 Tage reduziert. Das Ausmaß dieses Effektes ist, ähnlich den bisher verfügbaren prophylaktischen Medikationen, als mäßig zu bezeichnen. Allerdings ist der Effekt mit 2,6–4,4 Tagen bei Patienten mit vorangehendem Therapieversagen ausgeprägter (12).</p> <p>Es werden alle randomisierten Patienten aus den EVOLVE- und REGAIN-Studien mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 120 mg/Monat, die die Anforderungen der Fragestellung C erfüllen, ausgewertet. Dementsprechend sind die berücksichtigten Fallzahlen pro Behandlungsarm erheblich geringer als in den publizierten und den Zulassungsbehörden vorgelegten Ergebnissen. Die Auswahl der Patienten entsprechend Fragestellung C hat darüber hinaus eine deutliche Auswirkung auf die gemessenen Effektgrößen.</p> <p>Die Wirksamkeit von Galcanezumab wird anhand von Responderanalysen belegt. In der EVOLVE-Metaanalyse bewirkte Galcane-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zumab verglichen mit Placebo über Monat 1–6 eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 50 % Reduktion: 60,88 % vs. 14,22 %</li> <li>• ≥ 75 % Reduktion: 38,16 % vs. 3,90 %</li> <li>• 100 % Reduktion: 17,64 % vs. 1,75 %</li> </ul> <p>In der REGAIN-Studie bewirkte Galcanezumab verglichen mit Placebo über Monat 1–3 eine Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 30 % Reduktion: 55,56 % vs. 21,82 %</li> <li>• ≥ 50 % Reduktion: 41,67 % vs. 10,00 %</li> <li>• ≥ 75 % Reduktion: 9,26 % vs. 2,42 %</li> </ul> <p>Sämtliche Ergebnisse waren signifikant verglichen mit Placebo/BSC (12).</p> <p>Weitere positive signifikante Effekte fanden sich für die monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation, mit Übelkeit und/oder Erbrechen, mit Photophobie und Phonophobie sowie die monatlichen Migränekopfschmerzstunden.</p> <p>Eine ebenfalls signifikante Verbesserung ergab die Selbstbeurteilung mittels PGI-I(Patient Global Impression of Improvement)-Score. Die Schätzung des Hedges'g ergab hier Werte von –0,78 bis –1,23.</p> <p>Eine Wirkung auf Häufigkeit, Dauer und Schwere des Migränekopfschmerzes und seiner Begleitsymptome ist für sich bereits als patientenrelevant anzusehen. Dieses gilt auch für die Selbstbeurteilung der Patienten (12).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Der pU untersuchte die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ), Version 2.1. Dieses Instrument ist für Migräne validiert. Die Ergebnisse der Selbstauskunft sind als patientenrelevant anzusehen. Die erfassten Funktionen haben eine Beziehung zur Lebensqualität der Patienten.</p> <p>Es wurden zwar signifikante Verbesserungen in den Domänen Role Function-Restrictive, Preventive und Emotional Function gefunden, aber die Konfidenzintervalle des Hedges'g lagen jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2.</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <p>UE wurden gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1 (19) klassifiziert und erfasst als Anteil der Patienten mit UE, schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Behandlungsabbruch führten, und UE von besonderem Interesse nach System Organ Class (Systemorganklasse).</p> <p>Aufgrund der physiologischen Wirkung des CGRP bestehen Bedenken, dass ein CGRP-Antikörper ischämische Ereignisse wie Schlaganfall, TIA und Myokardinfarkt verstärken könnte. Die bisherigen Daten geben hierfür keinen Anhaltspunkt, erlauben aber noch keine endgültige Bewertung.</p> <p>Insgesamt verfügt Galcanezumab in drei Zulassungsstudien über ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil, das sich kaum von Placebo unterscheidet. Zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit muss aber eine breitere Datenbasis abgewartet werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Am häufigsten finden sich lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Obstipation, Schwindel, Pruritus und Urtikaria.</p> <p>Die US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) berichtet vom Todesfall eines 36 Jahre alten männlichen Probanden 15 Tage nach einer einmaligen Dosis von 240 mg Galcanezumab. Ein Bezug zum Wirkstoff wird als unbestimmt beurteilt (20).</p> <p>Allerdings ist die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer zu gering, um eine erhöhte Mortalität endgültig auszuschließen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 44–46, 50</p>	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Der pU bewertet die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Galcanezumab in der Population für Fragestellung 3 aus den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wie folgt:</p> <p>Beleg für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion monatlicher Migränekopfschmerzstage</li> <li>• Reduktion monatlicher Migränekopfschmerzstunden</li> <li>• Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation</li> <li>• Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage</li> <li>• Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Migränekopfschmerzstage</li> <li>• Verbesserung der Migräne-Erkrankung (aus Patientensicht) ermittelt anhand des PGI-I</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinweis auf</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie</li> <li>• Verbesserung der Migräne bedingten Einschränkung (MSQ Role Function-Restrictive Domain Score mit MID <math>\geq</math> 25,0)</li> <li>• Verbesserung der Migräne bedingten Verhinderung an sozialen und Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung von Arbeit (MSQ Role Function-Preventive Domain Score mit MID <math>\geq</math> 8,3)</li> </ul> <p>Aus der Zusammenschau dieser Ergebnisse leitet der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Galcanezumab gegenüber BSC ab für Patienten mit EM und CM, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.</p> <p>Im Gegensatz zum pU bewertet das IQWiG den Zusatznutzen anhand einer Zusammenfassung der Ergebnisse aller drei Studien, die die relevante Dosierung und Teilpopulation für Fragestellung 3 umfassten. Zusammenfassend sieht das IQWiG aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials lediglich einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber BSC. Begründet wird dies im Wesentlichen damit, dass für den Endpunkt Symptomatik (Migränekopfschmerzstage/Monat) die präspezifizierte Analyseart (gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten) durch LOCF-Ersetzung fehlender Werte ersetzt wird. Darüber hinaus wird der hohe Anteil fehlender Werte aus den EVOLVE-Studien angeführt.</p> <p>Dieser Beurteilung des IQWiG stimmt die AkdÄ zu, zumal die für die Fragestellung 3 ausgewählte Patientenpopulation klein ist.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 44–46, 50	<p><b><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Der pU bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Galcanezumab in der Population für Fragestellung 3 aus den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wie folgt:</p> <p>Erheblich für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion monatlicher Migränekopfschmerzstage</li> <li>• Reduktion der monatlichen mittelgradigen bis schweren Migränekopfschmerzstage</li> <li>• Verbesserung der Migräne bedingten Einschränkung (MSQ Role Function-Restrictive Domain Score mit MID <math>\geq</math> 25,0)</li> </ul> <p>Gering für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der Migräne bedingten Verhinderung an sozialen und Alltagsaktivitäten sowie der Verrichtung von Arbeit (MSQ Role Function-Preventive Domain Score mit MID <math>\geq</math> 8,3)</li> </ul> <p>Nicht quantifizierbar für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion monatlicher Migränekopfschmerzstunden</li> <li>• Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Akutmedikation</li> <li>• Reduktion der monatlichen Migränekopfschmerzstage</li> <li>• Verbesserung der Migräne-Erkrankung (aus Patientensicht) ermittelt anhand des PGI-I</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verringerung der monatlichen Migränekopfschmerzstage mit Photophobie und Phonophobie</li> </ul> <p>Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte auf die Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränekopfschmerzstage stuft das IQWiG die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt nicht herab – trotz des hohen Verzerrungspotenzials. Es bestätigt in der Gesamtbeurteilung das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich.</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Zusammenfassung der Patientenspopulationen aus beiden EVOLVE-Studien und der REGAIN-Studie ist problematisch: Die Behandlungsdauer und die Schwere der Erkrankung sind unterschiedlich.</p> <p>Allerdings hat dieses Vorgehen keinen Einfluss auf die Beurteilung des Zusatznutzens.</p> <p>Der Effekt einer Behandlung mit Galcanezumab auf die Krankheits-symptomatik ist signifikant und robust. Bei weniger schwer erkrankten Patienten entspricht die Wirksamkeit derjenigen der älteren prophylaktischen Behandlungen. Es fehlen statistisch belegte positive Effekte auf den Endpunkt Schwere der Erkrankung (PGI-S, Patient Global Impression of Severity) und nicht alle die Werte des Konfidenzintervalls des Hedge's g liegen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ) außerhalb des Irrelevanzbereiches –0,2 bis 0,2 (s. IQWiG Dossierbewertung Tab. 15, S. 45).</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von Galcanezumab erscheint günstig und kaum von Placebo unterschiedlich. Nebenwirkungen wie Sedierung, kognitive Einschränkung und Depression, die für andere migräneprophylaktische Medikationen beschrieben sind, scheinen nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorzukommen. Gute Verträglichkeit und monatliche Behandlung könnten zur Adhärenz beitragen.</p> <p>Die Sicherheit von Galcanezumab kann aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht endgültig beurteilt werden. Es besteht ein theoretisches Risiko speziell für Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko, da für CGRP eine vasodilatatorische bzw. kontraktionshemmende Wirkung beschrieben wurde. Damit verbundene mögliche Gefahren können erst nach längerer und breiterer Anwendung identifiziert werden, zumal in den vorgelegten Studien ältere und kardial vorbelastete Patienten weitgehend ausgeschlossen wurden (21-23).</p> <p>Ebenso wenig kann derzeit ein negativer Einfluss auf Knochendichte und Wundheilung ausgeschlossen werden.</p> <p>Im Zulassungsdokument der FDA ist zudem ein Todesfall beschrieben, bei dem ein Zusammenhang mit der Medikation nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte (s. o., (20)).</p>	
	<p><b><u>Zusammenfassende Bewertung</u></b></p> <p>Der CGRP-Antikörper Galcanezumab stellt nach dem bereits zur Verfügung stehenden CGRP-Rezeptorantikörper Erenumab eine weitere Medikation mit dem neuen Wirkprinzip dar, welches an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. Vor- oder Nachteile des direkten Angriffspunktes am CGRP-Molekül gegenüber einem Angriffspunkt an dessen Rezeptor sind nicht bekannt (24).</p> <p>Die Wirkung von Galcanezumab auf Migränekopfschmerz und Begleitsymptome wurde in den Studien EVOLVE und REGAIN belegt. Es fehlen statistisch belegte positive Effekte auf den Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schwere der Erkrankung (PGI-S) und nicht alle die Werte des Konfidenzintervalls des Hedge's g liegen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ) außerhalb des Irrelevanzbereiches -0,2 bis 0,2 (s. IQWiG Dossierbewertung Tab. 15, S. 45).</p> <p>Nach der derzeitigen Datenlage scheint die gute Verträglichkeit, speziell das Fehlen sedierender, metabolischer, kognitiver und depressionsauslösender Eigenschaften einen Vorteil darzustellen. Ebenso sind die monatliche Applikation und die wahrscheinliche Auswirkung auf die Adhärenz als günstig zu bewerten. Allerdings sind diese Aspekte im vorliegenden Dossier nicht untersucht und ein entsprechender möglicher Zusatznutzen somit nicht belegt.</p> <p>Einschränkend ist weiterhin anzumerken, dass anhand allein der vorgelegten Studien Langzeitschäden, die auf die physiologische Rolle des CGRP zurückzuführen sind, nicht endgültig auszuschließen sind, wie z. B. die Hemmung der vasodilatatorischen Wirkung von CGRP, Wundheilungsstörungen, Osteoporose und immunologische Störungen (25).</p> <p>Zudem fehlt ein direkter Vergleich von Galcanezumab mit der konventionellen prophylaktischen Medikation und Aussagen zum Einspareffekt für die in den Studien zugelassene begleitende Medikation.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Auf der Basis des vom pU vorgelegten Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG werden von der AkdÄ die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Galcanezumab im Vergleich zur ZVT wie folgt bewertet:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fragestellungen 1 und 2</b></p> <p>Für die Fragestellungen 1 und 2 liegen jeweils keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist für die AkdÄ übereinstimmend mit dem IQWiG ein Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber der ZVT jeweils nicht belegt.</p> <p><b>Fragestellung 3</b></p> <p>Für die Fragestellung 3 sieht die AkdÄ für erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränekopfschmerztagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, im Gegensatz zum IQWiG nur einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber BSC.</p> <p>Der pU ist aber aufzufordern, Daten zu generieren, die positive Effekte von Galcanezumab auf die Schwere der Erkrankung (PGI-S) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität belegen.</p> <p>Zudem sind anhand der bisher vorgelegten Studien Langzeitschäden, die auf die physiologische Rolle des CGRP zurückzuführen sind, nicht endgültig auszuschließen.</p> <p>Weiterhin sollten Studienergebnisse zu einem direkten Vergleich von Galcanezumab gegenüber den in der Indikation Migräne eingesetzten Wirkstoffen und Aussagen zu Einspareffekten für die begleitende Medikation vorgelegt werden.</p> <p>Die AkdÄ schlägt daher eine Befristung des Beschlusses auf drei Jahre vor.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Bigal ME, Lipton RB: The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 321-334.
2. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
3. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2018.
4. Acis Arzneimittel GmbH: Fachinformation "Flunarizin acis® 5 mg/10 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2018.
5. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Topiramate®-Janssen 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2017.
6. Allergan Pharmaceuticals Ireland: Fachinformation "Botox® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Oktober 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-497/AM-RL-VI-Off-label-2018-07-13.pdf> (letzter Zugriff: 6. Februar 2019). Berlin, 13. Juli 2018.
8. European Medicines Agency (EMA): Emgality® - Galcanezumab: European Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_de.pdf) (letzter Zugriff: 8. Juli 2019). London, 1. März 2019.
9. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M: A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010; 11: 13-19.
10. 1 A Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH et al.: Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Rote-Hand-Brief vom 9. November 2018.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel - Emgality® (Galcanezumab). *Neue Arzneimittel* vom 2. Mai 2019.
12. European Medicines Agency (EMA): Emgality® - Galcanezumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Juli 2019). London, 20. September 2018.
13. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al.: Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial (Supplement). *JAMA Neurol* 2018; 75: 1080-1088.

14. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf) (letzter Zugriff: 8. Juli 2019). Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1. London, 24. Januar 2007.
15. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW et al.: Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018; 38: 815-832.
16. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q et al.: Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 187-193.
17. Kielbasa W, Helton DL: A new era for migraine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights into monoclonal antibodies with a focus on galcanezumab, an anti-CGRP antibody. *Cephalalgia* 2019: 333102419840780.
18. Die Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen, 3. Auflage – ICHD-3: <https://ichd-3.org/de/>. Letzter Zugriff: 9. Juli 2019.
19. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.1: <https://www.meddra.org/>. Letzter Zugriff: 9. Juli 2019.
20. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review (Emgality – Galcanezumab). Application number 761063Orig1s000: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761063Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761063Orig1s000SumR.pdf) (letzter Zugriff: 8. Juli 2019). 27. September 2018.
21. Deen M, Correnti E, Kamm K et al.: Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain* 2017; 18: 96.
22. Kee Z, Kodji X, Brain SD: The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. *Front Physiol* 2018; 9: 1249.
23. Lerner UH, Persson E: Osteotropic effects by the neuropeptides calcitonin gene-related peptide, substance P and vasoactive intestinal peptide. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8: 154-165.
24. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN: CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 338-350.
25. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al.: Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017; 97: 553-622.