

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Galcanezumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Galcanezumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat		
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d
3	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c , Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und 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> <p>e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die Fragestellungen 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen den Fragestellungen A, B und C des pU. Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt
- Fragestellung 3: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit Best supportive Care (BSC) infrage kommt

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 3 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Galcanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Galcanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, werden die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN eingeschlossen. In die Studien EVOLVE-1 und

EVOLVE-2 wurden Erwachsene mit episodischer Migräne und in die Studie REGAIN Erwachsene mit chronischer Migräne eingeschlossen.

Studiendesign

Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (episodische Migräne)

Bei den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudien zum Vergleich von Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC über 6 Monate mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter Migräne. Es wurden Erwachsene mit und ohne vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxe eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem innerhalb der letzten 3 Monate durchschnittlich sowohl 4 bis 14 Migränetag/monat als auch ≥ 2 Migräneattacken/monat gehabt haben.

In der Studie EVOLVE-1 wurden insgesamt 862 Patientinnen und Patienten und in der Studie EVOLVE-2 922 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:2 randomisiert einer Behandlung mit Galcanezumab 120 mg bzw. 240 mg¹ bzw. Placebo zugeteilt. Von den Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, waren 213 (EVOLVE-1) bzw. 231 (EVOLVE-2) dem relevanten Galcanezumabarm (120 mg) und 433 (EVOLVE-1) bzw. 461 (EVOLVE-2) dem Placeboarm zugeteilt. Für beide Studien ist jeweils nur eine Teilpopulation relevant (siehe unten).

Die Gabe von Galcanezumab erfolgte im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation subkutan. Zusätzlich durften die Patientinnen und Patienten Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke anwenden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Anzahl der Migränetag/monat im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über die 6 Monate der doppelblinden Behandlung. Sekundäre relevante Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Studie REGAIN (chronische Migräne)

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudie zum Vergleich von Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC über 3 Monate mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne gemäß der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3). Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten zudem innerhalb der letzten 3 Monate sowie in der Baselinephase jeweils ≥ 1 kopfschmerzfreen Kalendertag pro Monat gehabt haben. Patientinnen und Patienten, die ≥ 2 Monate vor Beginn der Baselinephase eine medikamentöse Migräneprophylaxe mit

¹ Eine Dosierung von 240 mg alle 4 Wochen ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Topiramat oder Propranolol in einer stabilen Dosierung erhielten, durften diese Behandlung parallel zur Studienmedikation weiterführen. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz in der Baselinephase.

Insgesamt wurden 1117 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:2 randomisiert einer Behandlung mit Galcanezumab 120 mg (N = 279), Galcanezumab 240 mg² (N = 279) oder Placebo (N = 559) zugewiesen. Auch für die Studie REGAIN ist nur eine Teilpopulation relevant (siehe unten).

Galcanezumab wurde im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation subkutan verabreicht. Zusätzlich durften die Patientinnen und Patienten Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke anwenden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Anzahl der Migränetage/Monat im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über die 3 Monate der doppelblinden Behandlung. Sekundäre relevante Endpunkte waren weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Endpunkte zu UEs.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht medikamentöse Maßnahmen.

Während der Behandlung mit der Studienmedikation war in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN zur Behandlung der Migräneattacke jeweils der Einsatz von Akutmedikation (insbesondere Schmerzmittel und Antiemetika) erlaubt. Zur Akutbehandlung des Migränekopfschmerzes konnten die Patientinnen und Patienten aus einer Liste verschiedener Analgetika (Wirkstoffe und Wirkstoffklassen) auswählen. Diese Liste umfasst allerdings nicht alle in Deutschland zugelassenen bzw. empfohlenen Therapieoptionen. Auch standen den Patientinnen und Patienten nicht alle nicht medikamentösen Maßnahmen zur Behandlung der Migräne zur Verfügung. Die Anwendung von Akupunktur sowie Chiropraktik, Physiotherapie und Transkutane elektrische Nervenstimulation im Kopf-Hals-Bereich war nicht erlaubt.

Trotz der beschriebenen Einschränkungen hinsichtlich der erlaubten Begleittherapien in den eingeschlossenen Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wird die Behandlung im Placeboarm der Studien als Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC angesehen, da den Patientinnen und Patienten grundsätzlich verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung standen, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten.

² Eine Dosierung von 240 mg alle 4 Wochen ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Der pU hat für Fragestellung 3 der Nutzenbewertung jeweils Auswertungen zu Teilpopulationen der 3 Studien vorgelegt. In diese Teilpopulationen sind Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gemäß der Einteilung der Patientengruppen des G-BA mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol / Metoprolol, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin. Die vom pU vorgelegten Teilpopulationen werden für die Nutzenbewertung zur Beantwortung von Fragestellung 3 herangezogen. Da aber in allen 3 Studien Patientinnen und Patienten, bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, ausgeschlossen waren, 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 kann. Die relevanten Teilpopulationen der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN werden als eine Annäherung an die Patientenpopulation der Fragestellung 3 angesehen. Die relevanten Teilpopulationen der Studien für die vorliegende Nutzenbewertung umfassen für die Studie EVOLVE-1 insgesamt 17 Patientinnen und Patienten, für die Studie EVOLVE-2 55 Patientinnen und Patienten und für die Studie REGAIN 146 Patientinnen und Patienten. Es werden die auf Basis individueller Patientendaten (IPD) metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 herangezogen (nachfolgend als EVOLVE-1/-2 bezeichnet).

Quantitative Ergebnisinterpretation der Studien zu episodischer Migräne und chronischer Migräne

Das Anwendungsgebiet von Galcanezumab umfasst Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen/Monat. Damit sind sowohl Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne als auch solche mit chronischer Migräne vom Anwendungsgebiet umfasst. Da es keinen Hinweis darauf gibt, dass sich die Effekte der Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit episodischer und solchen mit chronischer Migräne unterscheiden, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse von EVOLVE-1/-2 und die Ergebnisse der Studie REGAIN trotz unterschiedlicher doppelblinder Behandlungsdauer, sofern nicht anders angegeben, metaanalytisch zusammengefasst.

Sofern nicht anders angegeben, bezieht sich nachfolgend die Bezeichnung Metaanalyse auf die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN jeweils als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität sowie für die Schadenendpunkte schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs aus den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wird jeweils als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage/Monat), Schwere der Erkrankung (Patient Global Impression of Severity [PGI-S]), Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (Patient Global Impression of Improvement [PGI-I]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire [MSQ]) wird das Verzerrungspotenzial der einzelnen Studienergebnisse jeweils als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial daraus, dass die vom pU verwendete Analyseart ohne Begründung von der präspezifizierten Analyse abweicht, sowie bei den Ergebnissen der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 zusätzlich aus dem hohen Anteil an fehlenden Werten, die LOCF-ersetzt wurden. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte wird die Ergebnissicherheit bei diesem Endpunkt trotz des jeweils hohen Verzerrungspotenzials allerdings nicht herabgestuft. Für die Endpunkte Schwere der Erkrankung (PGI-S), Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der einzelnen Studien jeweils aus dem hohen Anteil fehlender Werte.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN gibt es verschiedene Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Diese Unsicherheiten führen dazu, dass auch bei der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN insgesamt maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können. Endpunktspezifisch kann diese Bewertung abweichen.

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN trat jeweils kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Galcanezumab + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (Migränetage/Monat)

Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) werden Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, herangezogen. Es zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Galcanezumab + BSC. Dieser Vorteil zeigt sich ebenfalls bei der ergänzend dargestellten Operationalisierung Migränestunden/Monat (Veränderung gegenüber der Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Galcanezumab + BSC gegenüber BSC.

Schwere der Erkrankung (PGI-S)

Für den Endpunkt Schwere der Erkrankung (PGI-S) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Galcanezumab + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Galcanezumab + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Galcanezumab + BSC gegenüber BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MSQ

Für die Role-Function-Restrictive(RFR)-, Role-Function-Preventive(RP)- und Emotional-Function(EF)-Domänen des MSQ zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Galcanezumab + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD für die 3 Domänen jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Daraus lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte jeweils relevant sind. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Galcanezumab + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

In der Studie EVOLVE-1 sind keine SUEs aufgetreten. In der Studie EVOLVE-2 gab es im Placeboarm 1 Patientin bzw. Patient mit Ereignis und im Galcanezumabarm der Studie REGAIN 1 Patientin bzw. Patient mit Ereignis.

Abbrüche wegen UEs sind in den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 nicht aufgetreten. In der Studie REGAIN gab es im Placeboarm 1 Patientin bzw. Patient mit Ereignis.

Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN wurde für diese Endpunkte aufgrund der nicht bzw. nur sehr wenigen aufgetretenen Ereignisse verzichtet.

Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Galcanezumab + BSC gegenüber BSC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Galcanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellungen 1 und 2

Für die Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin infrage kommt) und für die Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt) liegen jeweils keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten jeweils nicht belegt.

Fragestellung 3

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, nur positive Effekte. Diese zeigen sich sowohl für Erwachsene mit episodischer Migräne (4 bis 14 Migränetage/Monat) als auch für Erwachsene mit chronischer Migräne jeweils in der Endpunktkategorie Morbidität.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Galcanezumab.

Tabelle 3: Galcanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat			
1	unbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure ^c , Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^f
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramate oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. c: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist d: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. f: sowohl für Erwachsene mit episodischer Migräne als auch für Erwachsene mit chronischer Migräne BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.