



IQWiG-Berichte – Nr. 787

Galcanezumab (Migräne) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-28
Version: 1.0
Stand: 27.06.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.03.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-28

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas Henze, Neurologische Praxis Dr. Blersch, Regensburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Junge
- Katharina Biester
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Cornelia Rüdiger
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Galcanezumab, Migräne, Nutzenbewertung, NCT02614183, NCT02614196, NCT02614261

Keywords: Galcanezumab, Migraine Disorders, Benefit Assessment, NCT02614183, NCT02614196, NCT02614261

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	13
2.3.1 Eingeschlossene Studien	13
2.4 Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin infrage kommt	15
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	15
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	15
2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	15
2.5 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt	16
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	16
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	16
2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	16
2.6 Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt	17
2.6.1 Studiencharakteristika	17
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	30
2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	30
2.6.2.2 Verzerrungspotenzial	32
2.6.2.3 Ergebnisse.....	34
2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	42
2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	44

2.6.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	46
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3).....	47
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	50
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	51
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	51
2.8.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	52
2.8.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	53
2.8.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	53
2.8.3.2	Studienpool	54
2.8.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	55
2.8.4.1	Studiendesign und Population	55
2.8.4.2	Verzerrungspotenzial	56
2.8.4.3	Ergebnisse.....	58
2.8.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	58
2.8.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	60
2.8.4.3.3	Studienergebnisse.....	67
2.8.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	67
2.8.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	68
2.8.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	68
2.8.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	68
2.8.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	69
2.8.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	69
2.8.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	69
2.8.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	71
2.8.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	71
2.8.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	71
2.8.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	71
2.8.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	71
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	72

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	72
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	72
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	72
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	73
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	79
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	79
3.2.1	Behandlungsdauer	80
3.2.2	Verbrauch	80
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	81
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	81
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	81
3.2.6	Versorgungsanteile	82
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	82
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	84
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	84
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	85
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	86
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
5	Literatur	90
Anhang A – Ergebnisse (Fragestellung 3)		94
A.1	– Abbildungen der Metaanalysen (Fragestellung 3).....	94
A.2	– Nebenwirkungen (Fragestellung 3)	97
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Galcanezumab	3
Tabelle 3: Galcanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Galcanezumab	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	27
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	30
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	32
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	33
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	36
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	37
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC.....	38
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC	45
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Galcanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.....	46
Tabelle 17: Galcanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50
Tabelle 18: Häufigkeit fehlender Werte (Migränetag/Monat, PGI-I, PGI-S, MSQ) im Behandlungszeitraum der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN.....	57
Tabelle 19: Galcanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	84
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	85
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	86
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC, Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (IPD-Metaanalyse).....	97
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC, Studie REGAIN.....	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat); $\geq 50\%$ Reduktion im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über die Behandlungsphase (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3)	94
Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Symptomatik (Migränestunden/Monat); Änderung seit Baselinephase; gemittelt über die Behandlungsphase (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3).....	94
Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Schwere der Erkrankung (PGI-S); Änderung seit Studienbeginn; EVOLVE-1/-2: gemittelt über die Monate 4–6; REGAIN: in Monat 3	94
Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I); Werte gemittelt über die Behandlungsphase (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3)	95
Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ – Role Function-Restrictive Domain); Änderung seit Studienbeginn; EVOLVE-1/-2: gemittelt über die Monate 4–6; REGAIN: in Monat 3	95
Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ – Role Function-Preventive Domain); Änderung seit Studienbeginn; EVOLVE-1/-2: gemittelt über die Monate 4–6; REGAIN: in Monat 3	95
Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ – Emotional Function Domain); Änderung seit Studienbeginn; EVOLVE-1/-2: gemittelt über die Monate 4–6; REGAIN: in Monat 3	96

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
EF	Emotional Function
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD 10 GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition
IHS	International Headache Society
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MSQ	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RP	Role Function Preventive
RFR	Role Function Restrictive
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Galcanezumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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. 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. 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. 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.

Topiramamat 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, Topiramal 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 Topiramat 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, Topiramat, 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, Topiramat, 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, Topiramat 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.

2.2 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 4 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: 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. 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. 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. 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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Galcanezumab (Stand zum 04.02.2019)
- bibliografische Recherche zu Galcanezumab (letzte Suche am 12.02.2019)
- Suche in Studienregistern zu Galcanezumab (letzte Suche am 04.02.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Galcanezumab (letzte Suche am 08.04.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Fragestellung	Studie	Studienkategorie		
		Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
1		keine Daten vorgelegt		
2		keine Daten vorgelegt		
3	CGAG (EVOLVE-1 ^b)	ja	ja	nein
	CGAH (EVOLVE-2 ^b)	ja	ja	nein
	CGAI (REGAIN ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Für die Fragestellungen 1 und 2 liegen keine direkt vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung von Galcanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Diese Einschätzung der Datenlage entspricht der des pU. Indirekte Vergleiche hat der pU nicht durchgeführt.

Für Fragestellung 3 werden für die Nutzenbewertung von Galcanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Es wurde jeweils eine Behandlung mit Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC verglichen. In die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden Erwachsene mit episodischer Migräne und in die Studie REGAIN Erwachsene mit chronischer Migräne eingeschlossen. Alle 3 Studien sind 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 (siehe Abschnitt 2.6.1).

Abschnitt 2.6.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien zur Fragestellung 3.

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

2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 1 keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

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

2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Galcanezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 2 keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

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

Für Fragestellung 3 werden die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.6.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EVOLVE-1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–65 Jahre) mit episodischer Migräne (4–14 Migränetage/Monat) und ≥ 2 Migräneattacken/Monat als Durchschnitt der letzten 3 Monate	Galcanezumab 120 mg + BSC (N ^b = 213) Galcanezumab 240 mg + BSC ^c (N ^b = 212) Placebo + BSC (N ^b = 433) davon relevante Teilpopulation ^d : Galcanezumab 120 mg + BSC (n = 7) Placebo + BSC (n = 10)	Screening: 3–45 Tage Baselinephase ^e : 30–40 Tage Behandlung: 6 Monate Beobachtung: 4 Monate ^f	90 Zentren in Kanada, Puerto Rico und USA 01/2016–03/2017	primär: Veränderung der monatlichen Migränetage, gemittelt über Monate 1 bis 6 gegenüber der Baselinephase sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
EVOLVE-2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–65 Jahre) mit episodischer Migräne (4–14 Migränetage/Monat) und ≥ 2 Migräneattacken/Monat als Durchschnitt der letzten 3 Monate	Galcanezumab 120 mg + BSC (N ^b = 231) Galcanezumab 240 mg + BSC ^c (N ^b = 223) Placebo + BSC (N ^b = 461) davon relevante Teilpopulation ^d : Galcanezumab 120 mg + BSC (n = 27) Placebo + BSC (n = 28)	Screening: 3–45 Tage Baselinephase ^e : 30–40 Tage Behandlung: 6 Monate Beobachtung: 4 Monate ^f	109 Zentren in Argentinien, Deutschland, Großbritannien, Israel, Korea, Mexiko, Niederlande, Spanien, Taiwan, Tschechien, USA 01/2016–03/2017	primär: Veränderung der monatlichen Migränetage, gemittelt über Monate 1 bis 6 gegenüber der Baselinephase sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC

(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
REGAIN	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–65 Jahre) mit chronischer Migräne (≥ 15 Kopfschmerztage/Monat, davon ≥ 8 Migränetage/Monat für ≥ 3 Monate)	Galcanzumab 120 mg + BSC (N ^b = 278) Galcanzumab 240 mg + BSC ^c (N ^b = 277) Placebo + BSC (N ^b = 558) davon relevante Teilpopulation ^d : Galcanzumab 120 mg + BSC (n = 36) Placebo + BSC (n = 110)	Screening: 3–45 Tage Baselinephase ^e : 30–40 Tage Behandlung: 3 Monate ^h Beobachtung: 4 Monate	116 Zentren in Argentinien, Kanada, Deutschland, Großbritannien Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Spanien, Taiwan, Tschechien, USA 01/2016–03/2017	primär: Veränderung der monatlichen Migränetage, gemittelt über Monate 1 bis 3 gegenüber der Baselinephase sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie EVOLVE-1 wurden insgesamt 862 Patientinnen und Patienten, in der Studie EVOLVE-2 insgesamt 922 Patientinnen und Patienten und in der Studie REGAIN insgesamt 1117 Patientinnen und Patienten randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt.

c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: Patientinnen und Patienten, die auf ≥ 2 medikamentöse Migräneprophylaxen (Wirkstoffklassen) (Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin) nicht angesprochen haben. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die bereits auf ≥ 3 Wirkstoffklassen medikamentöser Migräneprophylaxen mit hoher Evidenzstufe (A oder B) der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines [3] sowie Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B nicht angesprochen haben.

e: Innerhalb der Baselinephase wurde das Einschlusskriterium der Migränefrequenz (4–14 Migränetage und ≥ 2 Migräneattacken) und der Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs ($\geq 80\%$) überprüft.

f: 1 Monat nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase konnten Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik eine neue medikamentöse Migräneprophylaxe nach Ermessen des Prüfarztes beginnen.

g: Innerhalb der Baselinephase wurde das Einschlusskriterium der Migränefrequenz (≥ 15 Kopfschmerztage/Monat, davon ≥ 8 Migränetage pro Monat und mindestens 1 kopfschmerzfrier Tag) und die Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs ($\geq 80\%$) überprüft.

h: Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten optional in einer offenen Extensionsphase eine weitere Behandlung mit Galcanzumab für 9 Monate erhalten.

BSC: Best supportive Care; ICHD: International Classification of Headache Disorders; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
EVOLVE-1	<p>Galcanezumab: Anfangsdosis 2-mal 120 mg (Gesamtdosis 240 mg) s. c. danach 120 mg 1-mal/Monat s. c.</p> <p>+</p> <p>Placebo 1-mal/Monat, s. c.</p> <p>erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akutmedikation zur Behandlung der Migräne (Paracetamol, NSARs, Triptane, Ergotamin und -derivate, Isomethepten, Dichloralphenazon-Paracetamol-Kombinationspräparate, weitere Kombinationen der genannten Medikamente) ▪ Antiemetika ▪ Opiate oder barbiturathaltige Schmerzmittel ≤ 3-mal/Monat ▪ einmalige Steroidinjektion während der Studie im Notfall <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Kortikosteroide ▪ Antikonvulsiva / Antiepileptika ▪ Antipsychotika ▪ Betablocker^a ▪ Botulinumtoxin im Kopf-Hals-Bereich ▪ Cannabis / Cannabinoide ▪ nicht medikamentöse Verfahren: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Akupunktur ▫ Chiropraktik, Physiotherapie, TENS oder andere elektrische Prozeduren am Kopf oder Hals ▪ Kräuter mit antiinflammatorischer oder sympathomimetischer Wirkung ▪ Flunarizin ▪ Triptane zur Behandlung der menstruellen Migräne: Frovatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan ▪ Antidepressiva (TZA, MAO-Inhibitoren, 5HT_{2a/2c}-Antagonisten, Venlafaxin) <hr/> <p>erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlgeschlagene Migräneprophylaxen mit < 3 Wirkstoffklassen der Evidenzstufe A oder B der Tabelle 1 der American Academy of Neurology's Evidence-based Guidelines^b und Clostridium-botulinum-Toxin Typ A oder B^c <p>nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CGRP-Antikörper ▪ therapeutische Antikörper (z. B. Adalimumab, Infliximab, Trastuzumab, Bevacizumab) innerhalb von 12 Monaten vor Beginn und während der Baselinephase sowie während der Studie ▪ medikamentöse Migräneprophylaxen innerhalb von 1 Monat vor Beginn und während der Baselinephase; Therapie mit Botulinumtoxin A und B im Kopf-Hals-Bereich innerhalb von 4 Monaten vor Beginn und während der Baselinephase sowie während der Studie ▪ Opiate oder barbiturathaltige Schmerzmittel > 2-mal/Monat^d in mehr als 2 der letzten 6 Monate vor Beginn der Baselinephase (Ausnahme: Opiat-Einnahme im Notfall) 	Placebo 1-mal/Monat, s. c. (2 Injektionen)
EVOLVE-2	siehe Angaben zu Studie EVOLVE-1	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
REGAIN	Galcanezumab: Anfangsdosis 2-mal 120 mg (Gesamtdosis 240 mg) s. c. danach 120 mg 1-mal/Monat s. c. + Placebo 1-mal/Monat, s. c. Begleitbehandlung ▪ Fortsetzung einer Migräneprophylaxe mit Topiramat oder Propranolol in stabiler Dosierung, sofern diese seit ≥ 2 Monaten vor Beginn der Baselinephase in stabiler Dosierung eingenommen wurde ▪ weitere erlaubte / nicht erlaubte Begleitbehandlung siehe Angaben zu Studie EVOLVE-1	Placebo 1-mal/Monat s. c. (2 Injektionen)
Vorbehandlung ▪ erlaubte / nicht erlaubte Vorbehandlung siehe Angaben zu Studie EVOLVE-1		
<p>a: erlaubt zur Behandlung anderer Erkrankungen als Migräne b: Antiepileptika (Divalproex-Natrium, Natriumvalproat, Topiramat), Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Timolol, Atenolol, Nadolol), nur zur Prophylaxe menstruationsassoziiertes Migräne: Triptane (Frovatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan), Antidepressiva (Amitriptylin, Venlafaxin) c: Behandlung ≥ 2 Monate in der maximal tolerierbaren Dosis; fehlendes Ansprechen aufgrund von fehlender Verträglichkeit wurde nicht als Therapieversagen gewertet d: Studie REGAIN: > 3-mal/Monat 5HT: 5-Hydroxytryptamin; BSC: Best supportive Care; CGRP: Calcitonin-gene related peptide; MAO: Monoaminoxidase; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TZA: trizyklisches Antidepressivum; TENS: Transkutane elektrische Nervenstimulation; vs.: versus</p>		

Studiendesign

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

Bei den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 handelt es sich um Schwesternstudien mit identischem Design, die in unterschiedlichen Regionen durchgeführt wurden. Es sind randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudien zum Vergleich von Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC über 6 Monate.

In die Studien wurden jeweils erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter Migräne gemäß der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3) [4] eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 3 Monate durchschnittlich sowohl 4 bis 14 Migränetage/Monat als auch ≥ 2 Migräneattacken/Monat gehabt haben. 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. Erlaubte Vorbehandlungen waren Wirkstoffe der Evidenzstufe A oder B gemäß Einteilung der American Academy of Neurology und American Headache Society (Antiepileptika [Divalproex-Natrium, Natriumvalproat, Topiramat], Betablocker [Metoprolol, Propranolol, Timolol, Atenolol, Nadolol], nur zur Prophylaxe menstruationsassoziiertes Migräne: Triptane [Frovatriptan, Naratriptan,

Zolmitriptan], Antidepressiva [Amitriptylin, Venlafaxin]) [3] sowie Botulinumtoxin A oder B. Eine angemessene Dosierung war definiert als die jeweils höchste tolerierte Dosis eines Wirkstoffs für ≥ 2 Monate, ein fehlendes Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeit wurde nicht als Therapieversagen angesehen.

In einer 4-wöchigen sogenannten Baselinephase nach dem Screening wurde mittels eines elektronischen Migränetagebuchs das Einschlusskriterium von 4 bis 14 Migränetagen/Monat sowie die Compliance der Patientinnen und Patienten überprüft, das Tagebuch auszufüllen. Für den Übergang in die randomisierte Behandlungsphase musste die Compliance in der Baselinephase $\geq 80\%$ betragen. 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 mg³ 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 Galcanezumab-Behandlungsarm (120 mg) zugeteilt und 433 (EVOLVE-1) bzw. 461 (EVOLVE-2) Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach der in der Baselinephase ermittelten Migränehäufigkeit (< 8 Migränetage/Monat vs. ≥ 8 Migränetage/Monat) sowie der geografischen Region (EVOLVE-1: Osthälfte USA vs. Westhälfte USA vs. Puerto Rico vs. Kanada) bzw. nach Land (EVOLVE-2). Die Studie EVOLVE-1 wurde ausschließlich in den USA, Kanada und Puerto Rico durchgeführt, die Studie EVOLVE-2 hatte unter anderem auch Studienzentren in Europa.

Die Gabe von Galcanezumab erfolgte im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation [5] subkutan im Rahmen geplanter Visiten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Galcanezumab-120-mg-Arm zusätzlich zur Studienmedikation jeweils 1 subkutane Gabe von Placebo und Patientinnen und Patienten im Placeboarm 2 Injektionen Placebo. Zusätzlich durften die Patientinnen und Patienten Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke anwenden (siehe unten).

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

Für beide Studien ist jeweils nur eine Teilpopulation relevant (siehe unten). Die vorliegende Bewertung basiert auf Auswertungen der doppelblinden Behandlung (6 Monate).

Studie REGAIN (chronische Migräne)

Das Studiendesign der Studie REGAIN ähnelt dem der beiden EVOLVE-Studien. Unterschiede werden nachfolgend beschrieben.

³ Eine Dosierung von 240 mg alle 4 Wochen ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

In die Studie REGAIN wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne gemäß ICHD-3 [4] eingeschlossen. Danach ist eine chronische Migräne definiert als Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen pro Monat für einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten, wobei der Kopfschmerz an mindestens 8 Tagen die Kriterien für eine Migräne erfüllen muss [4]. 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 Topiramat oder Propranolol in einer stabilen Dosierung erhielten, durften diese Behandlung parallel zur Studienmedikation weiterführen. Dies betraf ca. 14 % der Patientinnen und Patienten der Studie (etwa 13 % der relevanten Teilpopulation [siehe unten]). Ebenfalls eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz in der Baselinephase. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für die Studienteilnahme wurde auch in der Studie REGAIN mittels eines elektronischen Migränetagebuchs festgestellt.

Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug 3 Monate. Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten im offenen Extensionsteil der Studie über 9 Monate mit Galcanezumab weiterbehandelt werden.

Insgesamt wurden 1117 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:2 randomisiert einer Behandlung mit Galcanezumab 120 mg (N = 279), Galcanezumab 240 mg⁴ (N = 279) oder Placebo (N = 559) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, in der Baselinephase ermitteltem Übergebrauch von Kopfschmerz-Akutmedikation (ja vs. nein) sowie Begleitbehandlung mit einer medikamentösen Migräneprophylaxe (ja vs. nein).

Galcanezumab wurde im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation [5] subkutan im Rahmen geplanter Visiten verabreicht. Die Gabe von Placebo zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgte analog zum Vorgehen in den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2. Zusätzlich durften die Patientinnen und Patienten Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke anwenden (siehe unten).

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

Für die Studie ist nur eine Teilpopulation relevant (siehe unten). Die vorliegende Bewertung basiert auf Auswertungen der doppelblinden Behandlung (3 Monate).

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Die Behandlung mit BSC umfasst im Anwendungsgebiet Migräne medikamentöse sowie nicht medikamentöse Maßnahmen [6-8].

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. Medikamente zur Akutbehandlung der Migräne wurden von den Patientinnen und Patienten mit Bezeichnung, Dosis und Applikationsart im elektronischen Migränetagebuch erfasst. In den 3 Studien waren verschiedene Analgetika (Wirkstoffe und Wirkstoffklassen) zur Akutbehandlung des Migränekopfschmerzes (sowie weiterer Schmerzzustände) präspezifiziert (siehe Tabelle 7). Die Liste erlaubter Akutmedikation umfasst allerdings nicht alle in Deutschland zugelassenen bzw. empfohlenen Therapieoptionen [6]. So ist Metamizol nicht aufgeführt. In den beiden EVOLVE-Studien war zudem der Einsatz der Triptane Frovatriptan, Naratriptan und Zolmitriptan zur Behandlung der menstruationsassoziierten Migräne ausgeschlossen. Der Einsatz von Opiaten sowie barbiturathaltigen Schmerzmitteln war in allen 3 Studien auf eine maximal 3-malige Anwendung pro Monat beschränkt. Eine Steroidinjektion durfte im Studienzeitraum einmalig in einer Notfallsituation verabreicht werden. Der Einsatz von Opiaten, Barbituraten und injizierten Steroiden konnte unabhängig davon erfolgen, ob es sich um die Behandlung des Migränekopfschmerzes oder anderer Schmerzzustände handelte.

Neben der Akutmedikation im Migräneanfall umfasst eine Behandlung mit BSC im Anwendungsgebiet der Migräne auch nicht medikamentöse Therapien wie beispielsweise psychologische Therapien, Akupunktur oder Ausdauersport [6-8]. In allen 3 Studien war während der Behandlung mit der Studienmedikation die Anwendung von Akupunktur sowie Chiropraktik, Physiotherapie und Transkutane elektrische Nervenstimulation im Kopf-Hals-Bereich nicht erlaubt. Weitere nicht medikamentöse Maßnahmen als die oben genannten waren allerdings nicht explizit ausgeschlossen und daher grundsätzlich möglich.

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. Den Patientinnen und Patienten standen grundsätzlich verschiedene medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Die beschriebenen Einschränkungen bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC werden allerdings bei der Ableitung des Zusatznutzens von Galcanezumab gegenüber BSC berücksichtigt.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurden bezüglich einer medikamentösen Migräneprophylaxe sowohl nicht vorbehandelte Erwachsene als auch solche mit vorangegangener medikamentöser Migräneprophylaxe eingeschlossen. Patientinnen und

Patienten, bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ein fehlendes Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeit wurde nicht als Therapieversagen angesehen und wurde somit nicht bei der Anzahl der Vortherapien mit Therapieversagen berücksichtigt.

Da die Patientinnen und Patienten der Studien mit einer Vielzahl in Deutschland zugelassener und nicht zugelassener Wirkstoffe behandelt wurden, hat der pU 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, Topiramat oder Amitriptylin.

Ein Teil der Patientinnen und Patienten in den jeweils relevanten Teilpopulationen (EVOLVE-1: 2 von 17 [11,8 %]; EVOLVE-2: 16 von 55 [29,1 %]; REGAIN: 44 von 146 [30,1 %]) erhielt vor Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit Valproinsäure. Gemäß Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI zum Abschnitt K [9]) ist Valproinsäure nur bzw. erst dann für die Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“. Damit wären jeweils nur die Patientinnen und Patienten relevant, für die die Gabe von Valproinsäure zeitlich die letzte Therapie zur medikamentösen Migräneprophylaxe vor Studieneinschluss war. Dies geht aus den vorgelegten Daten jedoch nicht hervor.

Zudem durften in der Studie REGAIN Patientinnen und Patienten, die ≥ 2 Monate vor Beginn der Baselinephase eine medikamentöse Migräneprophylaxe mit Topiramat oder Propranolol in einer stabilen Dosierung erhielten, diese in der doppelblinden Behandlungsphase parallel zur Studienmedikation weiterführen.

Die Ergebnisse der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 fasst der pU metaanalytisch unter Heranziehen der individuellen Patientendaten (IPD) zusammen. Diese Ergebnisse der Metaanalysen zieht er unter der Bezeichnung „EVOLVE-1/-2-IPD-Metaanalyse“ (ausgenommen Ergebnisse zum Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire [MSQ]) für Erwachsene mit episodischer Migräne heran. Für Erwachsene mit chronischer Migräne schließt der pU die Studie REGAIN ein. Analog zum pU werden die Ergebnisse der EVOLVE-1/-2-IPD-Metaanalyse (nachfolgend als EVOLVE-1/-2 bezeichnet) herangezogen. Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Ergebnisse der Studien zu episodischer und chronischer Migräne metaanalytisch zusammengefasst.

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. Unklar ist dabei, wie hoch jeweils der Anteil der

Patientinnen und Patienten ist, der ≥ 1 weitere medikamentöse Migräneprophylaxe erhalten hat, die allerdings aufgrund von fehlender Verträglichkeit abgesetzt werden musste. Ein Behandlungsabbruch aus diesem Grund wurde in den Studien nicht als Therapieversagen gewertet (siehe oben). Zudem ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure diese die zeitlich letzte Therapie darstellte (siehe oben). Die relevanten Teilpopulationen der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN werden aber als eine Annäherung an die Patientenpopulation der Fragestellung 3 angesehen. Die beschriebenen Einschränkungen werden bei der Ableitung des Zusatznutzens von Galcanezumab gegenüber BSC berücksichtigt.

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.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulationen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	EVOLVE-1		EVOLVE-2		REGAIN	
	Galcanzumab + BSC	Placebo + BSC	Galcanzumab + BSC	Placebo + BSC	Galcanzumab + BSC	Placebo + BSC
	N ^a = 7	N ^a = 10	N ^a = 27	N ^a = 28	N ^a = 36	N ^a = 110
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (15)	42 (11)	45 (10)	46 (7)	44 (12)	45 (11)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	90 / 10	89 / 11	93 / 7	94 / 6	88 / 12
Ethnie, n (%)						
weiß	6 (85,7)	10 (100)	18 (66,7)	21 (75,0)	32 (88,9)	92 (83,6)
schwarz	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,8)	1 (0,9)
asiatisch	0 (0)	0 (0)	6 (22,2)	6 (21,4)	1 (2,8)	3 (2,7)
andere	0 (0)	0 (0)	3 (11,1)	1 (3,6)	2 (5,6) ^b	14 (12,7) ^b
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	23,7 (14,9)	21,6 (15,2)	23,6 (13,0)	21,7 (13,4)	23,6 (13,6)	24,6 (13,1)
Migränetage/Monat						
MW (SD)	9,4 (2,4)	7,6 (2,1)	9,0 (3,1)	9,1 (3,0)	20,5 (4,8)	19,3 (4,7)
< 8 Migränetage/Monat, n (%)	1 (14,3)	6 (60,0)	8 (29,6)	8 (28,6)	0 (0)	0 (0)
≥ 8 Migränetage/Monat, n (%)	6 (85,7)	4 (40,0)	19 (70,4)	20 (71,4)	36 (100)	110 (100)
Migräneattacken/Monat	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kopfschmerztage/Monat, MW (SD)	10,2 (2,6)	10,3 (3,3)	10,7 (3,4)	10,3 (2,9)	21,8 (4,9)	21,8 (3,9)
mittelschwere / schwere Kopfschmerztage/Monat, MW (SD)	7,5 (3,9)	5,7 (2,2)	7,4 (3,4)	7,0 (3,3)	16,8 (6,0)	16,0 (5,1)
fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen ^c , n (%)						
2	6 (85,7)	7 (70,0)	11 (40,7)	14 (50,0)	16 (44,4)	48 (43,6)
3	1 (14,3)	0 (0)	6 (22,2)	11 (39,3)	14 (38,9)	38 (34,5)
≥ 4	0 (0)	3 (30,0)	10 (37,0) ^b	3 (10,7) ^b	6 (16,7) ^b	24 (21,8) ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	EVOLVE-1		EVOLVE-2		REGAIN	
	Galcanezumab + BSC	Placebo + BSC	Galcanezumab + BSC	Placebo + BSC	Galcanezumab + BSC	Placebo + BSC
	N ^a = 7	N ^a = 10	N ^a = 27	N ^a = 28	N ^a = 36	N ^a = 110
Tage mit migränespezifischer Akutmedikation [Tage/Monat], MW (SD)	7,9 (4,2)	6,0 (3,1)	7,8 (3,7)	7,2 (3,5)	17,3 (5,4)	15,4 (6,1)
jegliche nicht medikamentöse Migräneprophylaxe, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Patientinnen und Patienten mit studienbegleitender Migräneprophylaxe, n (%)	–	–	–	–	5 (13,9)	14 (12,7)
Medikamentenübergebrauch, n (%)	–	–	–	–	28 (77,8)	69 (63,3)
Therapieabbruch ^d , n (%)	0 (0)	2 (20,0 ^b)	0 (0)	3 (10,7 ^b)	2 (5,6 ^b)	3 (2,7 ^b)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: umfasst Therapieversagen sowohl aufgrund von fehlender Wirksamkeit als auch aufgrund von fehlender Verträglichkeit</p> <p>d: Aus den Angaben im Modul 4 A geht nicht hervor, ob es sich um Therapie- und / oder Studienabbruch handelt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>						

Insgesamt sind die Patientencharakteristika der 3 Studien zwischen den Behandlungsgruppen auch vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahlen hinreichend ausgeglichen.

Die Patientinnen und Patienten waren über die einzelnen Studien und Studienarme hinweg durchschnittlich etwa 45 Jahre alt, überwiegend weiß und die meisten waren Frauen.

In die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden ausschließlich Erwachsene mit episodischer Migräne (4 bis 14 Migränetage/Monat) und in die Studie REGAIN Erwachsene mit chronischer Migräne (zur Definition siehe Abschnitt zur Beschreibung der Studie REGAIN) eingeschlossen. In den beiden EVOLVE-Studien hatten die Patientinnen und Patienten im Mittel etwa 9 Migränetage/Monat. Vor Studieneinschluss hatten sie mehrheitlich 2 medikamentöse Migräneprophylaxen erhalten; in der Studie EVOLVE-1 machte dies den größten Anteil der Patientinnen und Patienten aus (85 % im Galcanezumabarm und 70 % im Placeboarm). In der Studie EVOLVE-2 war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen medikamentösen Migräneprophylaxen mit im Mittel etwa 45 % niedriger.

In die Studie REGAIN wurden Erwachsene mit chronischer Migräne eingeschlossen. Die Anzahl der Migränetage/Monat lag im Mittel bei etwa 20. Zu Studienbeginn wiesen 66 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen Medikamentenübergebrauch auf, zudem erhielten etwa 13 % der Patientinnen und Patienten studienbegleitend eine Migräneprophylaxe mit Topiramat oder Propranolol. In den beiden EVOLVE-Studien waren Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch von der Teilnahme ausgeschlossen. Ebenfalls war es den Patientinnen und Patienten in den EVOLVE-Studien nicht erlaubt, parallel zur Studienmedikation eine weitere medikamentöse Migräneprophylaxe einzunehmen.

Ob es sich bei den Angaben zu Abbrüchen um Therapie- oder Studienabbrüche handelt, ist unklar. Angaben zum Einsatz nicht medikamentöser Migräneprophylaxen wie beispielsweise Ausdauersport oder Psychotherapie liegen nicht vor.

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.

Mit den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN liegen sowohl Daten zu Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne als auch solchen mit chronischer Migräne vor.

Die Beziehung zwischen episodischer und chronischer Migräne wird von den Autoren einer Publikation zu Unterschieden zwischen episodischer und chronischer Migräne allerdings als komplex angenommen [10]. So kann sich eine episodische Migräne zu einer chronischen Migräne entwickeln und auch umgekehrt. Die Autoren derselben Publikation beschreiben, dass die Unterscheidung zwischen episodischer und chronischer Migräne nicht klar sei, weisen aber

darauf hin, dass die entsprechenden Gruppen sich unterscheiden (z. B. bezüglich Epidemiologie, Symptomen oder Komorbiditäten) [10].

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 der Studie REGAIN trotz unterschiedlicher doppelblinder Behandlungsdauer (EVOLVE-1, EVOLVE-2: 6 Monate; REGAIN: 3 Monate), sofern nicht anders angegeben, metaanalytisch zusammengefasst. Sollte allerdings Heterogenität zwischen den Ergebnissen einzelner Endpunkte beobachtet werden, werden die Ergebnisse für beide Populationen getrennt bewertet.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse der Studien zu episodischer und chronischer Migräne qualitativ betrachtet.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EVOLVE-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja/	niedrig
EVOLVE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja/	niedrig
REGAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja/	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN jeweils als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.2):

- Mortalität

- Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik, gemessen über die Migränetage/Monat
 - Schwere der Erkrankung, gemessen über den Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
 - Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie, gemessen über den Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den MSQ
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat)	Schwere der Erkrankung (PGI-S)	Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IMSQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs
EVOLVE-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
EVOLVE-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
REGAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
BSC: Best supportive Care; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Symptomatik (Migränetage/Monat)	Schwere der Erkrankung (PGI-S)	Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs
EVOLVE-1	N	N	H ^{a, b}	H ^a	H ^a	H ^a	N	N
EVOLVE-2	N	N	H ^{a, b}	H ^a	H ^a	H ^a	N	N
REGAIN	N	N	H ^b	H ^a	H ^a	H ^a	N	N

a: hoher Anteil ersetzter bzw. fehlender Werte
b: unbegründete Abweichung von im statistischen Analyseplan geplanter Auswertung (siehe nachfolgender Text)
BSC: Best supportive Care; H: hoch; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; N: niedrig;
PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität sowie für die Schadenendpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs aus den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wird jeweils als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte Symptomatik (Migränetage/Monat), Schwere der Erkrankung (PGI-S), Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der einzelnen Studien jeweils als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial daraus, dass die vom pU verwendete Analyseart („gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten“ mit LOCF[Last Observation carried forward]-Ersetzung fehlender Werte) ohne Begründung von der präspezifizierten Analyse abweicht, sowie bei den Ergebnissen der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 zusätzlich aus dem hohen Anteil an LOCF-Ersetzungen. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte wird die Ergebnissicherheit bei diesem Endpunkt trotz des jeweils hohen Verzerrungspotenzials allerdings jeweils 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 (siehe auch Abschnitt 2.8.4.2). Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Ergebnisse zu allen Endpunkten jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN gibt es verschiedene Unsicherheiten. Diese werden im Folgenden erläutert.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den 3 Studien standen den Patientinnen und Patienten nicht alle verfügbaren bzw. empfohlenen [6] medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung, um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität zu gewährleisten. Die Behandlung im Placeboarm wird daher lediglich als Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC eingeschätzt.

Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten

Vorbehandelte Patientinnen und Patienten, bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, waren von einer Teilnahme an den Studien ausgeschlossen. Ein fehlendes Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeit wurde nicht als Therapieversagen angesehen. Damit ist nicht ausgeschlossen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten grundsätzlich eine weitere der oben genannten zugelassenen Therapien und nicht allein BSC infrage gekommen sein kann. Zudem ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure diese die zeitlich letzte Therapie darstellte (siehe Abschnitt 2.6.1). Die relevanten Teilpopulationen der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN werden aber als eine Annäherung an die Patientenpopulation der Fragestellung 3 angesehen.

Schlussfolgerungen

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse aus den 3 eingeschlossenen Studien ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten reduziert. Das führt dazu, dass auch bei der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN insgesamt maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Endpunktspezifisch kann diese Bewertung abweichen.

2.6.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Galcanezumab + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zusammen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (EVOLVE-1/-2) zu den jeweils relevanten Teilpopulationen herangezogen. Zudem werden die Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne (EVOLVE-1/-2) und chronischer Migräne (Studie REGAIN) metaanalytisch zusammengefasst (zur Begründung und zum Vorgehen bei beobachteter Heterogenität siehe Abschnitt 2.6.1). Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.1. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Tabellen zu häufigen in den 3 Studien aufgetretenen UEs sind in Anhang A.2 dargestellt. Da in den 3 Studien nur sehr wenige SUEs (2 Personen mit Ereignis) und UEs, die zum Abbruch führten (1 Person mit Ereignis), aufgetreten sind, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten verzichtet. Die häufig in den relevanten Teilpopulationen der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 aufgetretenen UEs werden aufgrund der wenigen aufgetretenen Ereignisse für beide Studien zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
<i>EVOLVE-1</i>	7	0 (0)	10	0 (0)	–
<i>EVOLVE-2</i>	27	0 (0)	28	0 (0)	–
EVOLVE-1/-2 ^b	34	0 (0)	38	0 (0)	–
REGAIN	36	0 (0)	110	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
<i>EVOLVE-1</i>	7	6 (85,7)	10	7 (70,0)	–
<i>EVOLVE-2</i>	27	23 (85,2)	28	21 (75,0)	–
EVOLVE-1/-2 ^b	34	29 (85,3)	38	28 (73,7)	–
REGAIN	36	25 (69,4)	110	58 (52,7)	–
SUEs					
<i>EVOLVE-1</i>	7	0 (0)	10	0 (0)	–
<i>EVOLVE-2</i>	27	0 (0)	28	1 (3,6)	0,34 [0,01; 8,76]; 0,510
EVOLVE-1/-2 ^b	34	0 (0)	38	1 (2,6)	0,36 [0,01; 9,20]; 0,533
REGAIN	36	1 (2,8)	110	0 (0)	5,64 [0,21; 153,10]; 0,302
Abbruch wegen UEs					
<i>EVOLVE-1</i>	7	0 (0)	10	0 (0)	–
<i>EVOLVE-2</i>	27	0 (0)	28	0 (0)	–
EVOLVE-1/-2 ^b	34	0 (0)	38	0 (0)	–
REGAIN	36	0 (0)	110	1 (0,9)	0,54 [0,02; 14,70]; 0,713
a: RR, 95 %-KI und p-Wert: logistische Regression mit einem Term für Behandlung					
b: IPD-Metaanalyse; logistische Regression mit Termen für Behandlung und Studie					
BSC: Best supportive Care; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mittlerer Anteil ^a Patientinnen und Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	N	Mittlerer Anteil ^a Patientinnen und Patienten mit Verbesserung % [95 %-KI]	
Morbidität					
Symptomatik: Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum ^b					
<i>EVOLVE-1</i>	7	42,86 [27,84; 59,31]	10	15,00 [7,55; 27,61]	2,86 [1,34; 6,09]; 0,010
<i>EVOLVE-2</i>	27	65,43 [57,61; 72,50]	28	14,29 [9,67; 20,59]	4,58 [3,08; 6,81]; < 0,001
EVOLVE-1/-2 ^c	34	60,88 [53,85; 67,49]	38	14,22 [10,20; 19,50]	4,28 [3,03; 6,04]; < 0,001
REGAIN	36	41,67 [35,22; 48,41]	110	10,00 [7,92; 12,56]	4,17 [3,15; 5,51]; < 0,001
Gesamt ^d					4,21 [3,39; 5,24]; < 0,001
<p>a: mittlerer Anteil mit 95 %-KI (pro Behandlungsgruppe) sowie RR mit 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): laut pU gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit einem Term für Behandlung (siehe Abschnitt 2.8.4.2); Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF</p> <p>b: Monate 1–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1–3 (REGAIN)</p> <p>c: IPD-Metaanalyse; laut pU gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten mit Termen für Behandlung und Studie (siehe Abschnitt 2.8.4.2); Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF</p> <p>d: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>BSC: Best supportive Care; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Galcaezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Galcaezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcaezumab + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung ^c MW (SE) ^d	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung ^c MW (SE) ^d	
Morbidity							
Symptomatik: Migränestunden/Monat (ergänzend dargestellt)							
<i>EVOLVE-1</i>	7	67,7 (64,23)	-28,70 (7,59)	10	55,2 (36,05)	2,84 (6,58)	-31,54 [-53,15; -9,93]; 0,007
<i>EVOLVE-2</i>	27	51,7 (30,94)	-29,21 (6,60)	28	62,5 (46,11)	-1,02 (6,98)	-28,19 [-46,95; -9,42]; 0,005
EVOLVE-1/-2 ^e	34	55,0 (39,34)	-27,25 (6,45)	38	60,6 (43,34)	0,33 (5,74)	-27,58 [-41,76; -13,40]; < 0,001
REGAIN	36	144,8 (99,73)	-60,32 (11,02)	109	144,1 (90,61)	-3,06 (7,55)	-57,25 [-79,23; -35,28]; < 0,001
Gesamt ^f	Heterogenität: Q = 4,94, df = 1, p = 0,026, I ² = 79,8 %						
Schwere der Erkrankung (PGI-S ^g)							
<i>EVOLVE-1</i>	7	4,7 (1,38)	-1,28 (0,54)	8	5,0 (0,82)	-0,59 (0,45)	-0,69 [-2,30; 0,93]; 0,373
<i>EVOLVE-2</i>	26	4,1 (1,40)	-0,93 (0,23)	21	4,8 (0,97)	-0,92 (0,27)	-0,01 [-0,68; 0,66]; 0,975
EVOLVE-1/-2 ^e	33	4,2 (1,39)	-0,87 (0,25)	29	4,9 (0,92)	-0,68 (0,25)	-0,19 [-0,79; 0,41]; 0,527
REGAIN	30	5,0 (1,11)	-0,62 (0,24)	96	5,0 (1,22)	-0,50 (0,15)	-0,12 [-0,61; 0,37]; 0,632
Gesamt ^f	-0,15 [-0,53; 0,23]; 0,445						
Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I ^g)							
<i>EVOLVE-1</i>	7	-	2,55 (0,38)	10	-	3,52 (0,29)	-0,97 [-2,03; 0,09]; 0,069
<i>EVOLVE-2</i>	27	-	2,31 (0,19)	26	-	3,40 (0,22)	-1,09 [-1,64; -0,55]; < 0,001
EVOLVE-1/-2 ^e	34	-	2,25 (0,21)	36	-	3,37 (0,19)	-1,12 [-1,60; -0,64]; < 0,001
REGAIN	34	-	2,94 (0,18)	102	-	3,63 (0,12)	-0,69 [-1,04; -0,34]; < 0,001
Gesamt ^f	-0,84 [-1,12; -0,56]; < 0,001 Hedges' g [95 %-KI] ^h : -0,87 [-1,17; -0,57]						

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Galcaezumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Studie	Galcaezumab + BSC			Placebo + BSC			Galcaezumab + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung ^c MW (SE) ^d	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung ^c MW (SE) ^d	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQ ⁱ							
Role Function-Restrictive Domain							
<i>EVOLVE-1</i>	7	46,5 (25,27)	21,42 (10,55)	8	48,9 (14,41)	16,14 (8,57)	5,28 [-26,30; 36,87]; 0,720
<i>EVOLVE-2</i>	26	53,0 (13,22)	25,74 (3,77)	21	48,3 (12,98)	13,79 (4,25)	11,95 [1,37; 22,53]; 0,028
EVOLVE-1/-2 ^e	33	51,7 (16,15)	23,99 (4,28)	29	48,4 (13,18)	14,06 (4,10)	9,93 [0,19; 19,67]; 0,046
REGAIN	30	40,4 (18,89)	20,07 (3,67)	96	38,1 (18,26)	12,01 (2,43)	8,07 [0,51 15,62]; 0,037
Gesamt ^f							8,77 [2,80; 14,74]; 0,004 Hedges' g [95 %-KI] ^h : 0,44 [0,14; 0,75]
Role Function-Preventive Domain							
<i>EVOLVE-1</i>	7	60,0 (27,39)	8,72 (9,73)	8	68,5 (14,35)	15,28 (8,09)	-6,56 [-35,46; 22,35]; 0,630
<i>EVOLVE-2</i>	26	69,8 (15,09)	17,62 (3,68)	21	64,8 (15,41)	9,14 (4,23)	8,48 [-1,91; 18,87]; 0,107
EVOLVE-1/-2 ^e	33	67,8 (18,22)	14,74 (4,19)	29	65,8 (15,02)	9,01 (4,02)	5,74 [-3,76; 15,23]; 0,231
REGAIN	30	54,1 (21,48)	16,52 (3,47)	96	55,1 (21,08)	9,29 (2,29)	7,23 [0,05; 14,42]; 0,049
Gesamt ^f							6,69 [0,96; 12,42]; 0,022 Hedges' g [95 %-KI] ^h : 0,35 [0,05; 0,66]
Emotional Function Domain							
<i>EVOLVE-1</i>	7	50,5 (38,08)	20,38 (13,76)	8	54,7 (20,07)	14,27 (11,26)	6,11 [-34,91; 47,13]; 0,751
<i>EVOLVE-2</i>	26	69,6 (19,94)	15,12 (3,60)	21	62,7 (19,06)	12,83 (4,18)	2,29 [-7,96; 12,54]; 0,654
EVOLVE-1/-2 ^e	33	65,7 (25,27)	13,67 (4,66)	29	60,5 (19,40)	11,06 (4,48)	2,61 [-8,01; 13,23]; 0,624
REGAIN	30	45,9 (23,43)	22,94 (4,51)	96	44,9 (24,88)	10,37 (2,96)	12,57 [3,20; 21,95]; 0,009
Gesamt ^f							8,21 [1,18; 15,24]; 0,022 Hedges' g [95 %-KI] ^h : 0,35 [0,05; 0,66]

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Galcanzumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Migränestunden/Monat: Baselinephase; PGI-S und MSQ: Wert zu Behandlungsbeginn; PGI-I: keine Erhebung der Veränderung zu Behandlungsbeginn</p> <p>c: Migränestunden/Monat und PGI-I: gemittelt über Monate 1–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. Monate 1–3 (REGAIN); PGI-S und MSQ: gemittelt über Monate 4–6 (EVOLVE-1/-2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN)</p> <p>d: MMRM mit Termen für Behandlung, geografische Region, Wert zu Behandlungsbeginn (PGI-I: PGI-S-Wert) und Zeitpunkt (Monat) sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt. Bei EVOLVE-1 und EVOLVE-2 darüber hinaus (außer bei Migränestunden/Monat) mit einem Term für Anzahl der Migränetage/Monat ($< 8 / \geq 8$), Bei REGAIN darüber hinaus mit Termen für Medikamentenübergebrauch und studienbegleitender Migräneprophylaxe</p> <p>e: IPD-Metaanalyse; MMRM mit Termen für Behandlung, Anzahl der Migränetage/Monat ($< 8 / \geq 8$; Term entfällt bei Migränestunden/Monat), geografische Region, Wert zu Studienbeginn (PGI-I: PGI-S-Wert), Zeitpunkt (Monat) und Studie sowie für die Interaktionen Behandlung x Zeitpunkt und Wert zu Behandlungsbeginn x Zeitpunkt</p> <p>f: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>g: Niedrigere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, negative Gruppenunterschiede bedeuten einen Vorteil für Galcanzumab.</p> <p>h: eigene Berechnung</p> <p>i: Ein höherer Score bedeutet eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten, positive Gruppenunterschiede bedeuten einen Vorteil für Galcanzumab.</p> <p>BSC: Best supportive Care; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der in Abschnitt 2.6.1 und 2.6.2.2 beschriebenen Einschränkungen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der betrachteten Patientenpopulation für alle Endpunkte bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse zu episodischer Migräne (EVOLVE-1/-2) und chronischer Migräne (REGAIN) qualitativ betrachtet und für einzelne Endpunkte Belege ableitet.

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

Mortalität

Gesamt mortalität

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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). Bei gleichgerichteten Effekten liegt für die Operationalisierung Migränestunden/Monat Heterogenität zwischen den Ergebnissen aus EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN vor ($p < 0,05$). Diese ist aufgrund der Betrachtung des absoluten Effektmaßes erwartbar, und eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Operationalisierung nicht sinnvoll.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Galcanezumab + BSC gegenüber BSC.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf den Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% (EVOLVE-1/-2) bzw. $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ (Studie REGAIN) einen Beleg für einen Zusatznutzen von Galcanezumab ableitet. Die Operationalisierung Migränestunden/Monat schließt der pU als eigenständigen Endpunkt in seine Bewertung ein und leitet dafür ebenfalls einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser auf Basis einer anderen Auswertungsart (Kovarianzanalyse mit LOCF-Ersetzung) zu demselben Ergebnis kommt.

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

Für den Endpunkt 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% -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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt basierend auf einer anderen Auswertungsart (Kovarianzanalyse mit LOCF-Ersetzung) einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Responderanalysen heranzieht und basierend auf den Ergebnissen der Studie EVOLVE-2 für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne für die RFR-Domäne und die RP-Domäne sowie basierend auf den Ergebnissen der Studie REGAIN für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne für die RP-Domäne jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Galcanezumab ableitet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.8.4.3.4):

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Nordamerika / Europa / andere)
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn (< 8 Migränetage/Monat / ≥ 8 Migränetage/Monat)

Zusätzlich für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne:

- studienbegleitende Migräneprophylaxe (ja / nein)
- Medikamentenübergebrauch zu Baseline (ja / nein)

Die Auswahl der potenziellen Effektmodifikatoren weicht von der des pU ab.

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenmerkmale waren präspezifiziert, allerdings nur für den primären Endpunkt. Das Subgruppenmerkmal Alter wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet, da es in den 3 Studien nicht präspezifiziert war und der pU nicht ausreichend begründet, aus welchem Grund er die von ihm vorgelegten Trennwerte heranzieht.

Der pU führt Interaktionstests für EVOLVE-1/-2 und die Studie REGAIN separat durch. Aus diesem Grund wird für die vorliegende Bewertung nachträglich eine Interaktionstestung auf Metaebene mittels Q-Test vorgenommen, sofern aus beiden Auswertungen (für EVOLVE-1/-2 sowie REGAIN) jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation resultiert. Wird mittels Q-Test eine zum Niveau von 0,05 signifikante Interaktion festgestellt, werden ggf. getrennte Nutzensaussagen für die Subgruppen abgeleitet. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Es liegen nur für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) Subgruppenanalysen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Analyseart (gemischtes Modell mit Messwiederholungen [MMRM]) vor. Entsprechende Auswertungen zu den Endpunkten Schwere der Erkrankung (PGI-S), Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (3 Domänen des MSQ) liegen nicht vor. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs werden aufgrund der nicht bzw. nur sehr wenigen aufgetretenen Ereignisse keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser auf Basis der von ihm betrachteten Subgruppenmerkmale ebenfalls keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.6.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Symptomatik (Migränetage/Monat)

Der Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies ist darin begründet, dass die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen mit episodischer und chronischer Migräne gemeinsam betrachtet werden und in der vorliegenden Nutzenbewertung Erwachsene mit chronischer Migräne den überwiegenden Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellen (siehe Tabelle 8). Aufgrund der hohen Krankheitslast dieser Patientinnen und Patienten mit im Mittel 20 Migränetagen/Monat wird der Endpunkt daher in der Gesamtschau der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Die Einschätzung der Endpunktkategorie entspricht der des pU, der allerdings seine Einschätzung nicht begründet.

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

Das Instrument PGI-I ist im Anwendungsgebiet Migräne ein Instrument zur subjektiven Erfassung der Veränderung des Migränezustands unter Therapie. Da der PGI-I nur die Veränderung der Symptomatik unter Therapie und nicht die Schwere der Symptome erfasst, wird der PGI-I der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC (mittlerer) Anteil (%) bzw. mittlere Änderung (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	Anteil: 0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik: Migränetage/Monat, Reduktion um ≥ 50 % im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum	mittlerer Anteil: 41,67–60,88 % vs. 10,00–14,22 % ^c RR: 4,21 [3,39; 5,24] RR: 0,24 [0,19; 0,29] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Schwere der Erkrankung (PGI-S)	MW: –0,62 bis –0,87 vs. –0,50 bis –0,68 ^c MD: –0,15 [–0,53; 0,23]; p = 0,445	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I)	MW: 2,25–2,94 vs. 3,37–3,63 ^c MD: –0,84 [–1,12; –0,56]; p < 0,001 Hedges' g ^e : –0,87 [–1,17; –0,57] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MSQ		
Role-Function-Restrictive- Domäne	MW: 20,07–23,99 vs. 12,01–14,06 ^c MD: 8,77 [2,80; 14,74]; p = 0,004 Hedges' g ^e : 0,44 [0,14; 0,75]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Role-Function-Preventive- Domäne	MW: 14,74–16,52 vs. 9,01–9,29 ^c MD: 6,69 [0,96; 12,42]; p = 0,022 Hedges' g ^e : 0,35 [0,05; 0,66]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Emotional-Function-Domäne	MW: 13,67–22,94 vs. 10,37–11,06 ^c MD: 8,21 [1,18; 15,24]; p = 0,022 Hedges' g ^e : 0,35 [0,05; 0,66]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Anteil: 0–2,8 % vs. 0–2,6 % ^c RR: – ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Anteil: 0 % vs. 0–0,9 % ^c RR: – ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien (EVOLVE-1/-2 [IPD-Metaanalyse] und REGAIN)</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f: Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung von EVOLVE-1/-2 (IPD-Metaanalyse) und REGAIN verzichtet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; MW: Mittelwert; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Galcanezumab + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik (Migränetage/Monat), Reduktion um $\geq 50\%$: Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich 	–
<p>Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I): Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	
<p>BSC: Best supportive Care; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement</p>	

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3)

EVOLVE-1

Eli Lilly. Evaluation of galcanezumab in the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 study (EVOLVE-1); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.11.2018 [Zugriff: 10.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614183>.

Eli Lilly. Evaluation of galcanezumab in the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 study (EVOLVE-1); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.11.2018 [Zugriff: 10.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02614183>.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: the EVOLVE-1 study; study I5Q-MC-CGAG; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: the EVOLVE-1 study; results from the double-blind treatment phase; study I5Q-MC-CGAG; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: studies I5Q-MC-CGAG and I5Q-MC-CGAH; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: the EVOLVE-1 study; study I5Q-MC-CGAG; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, Lainez MJA. 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.

Nichols R, Doty E, Sacco S, Ruff D, Pearlman E, Aurora SK. 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* 2019; 59(2): 192-204.

Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Nagy AJ. 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.

Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(9): 1080-1088.

EVOLVE-2

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: the EVOLVE-2 study [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001882-17.

Eli Lilly. Evaluation of efficacy and safety of galcanezumab in the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-2 study (EVOLVE-2); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.01.2019 [Zugriff: 10.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614196>.

Eli Lilly. Evaluation of efficacy & safety of galcanezumab in the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-2 study (EVOLVE-2); study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.01.2019 [Zugriff: 10.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02614196>.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: the EVOLVE-2 study; study I5Q-MC-CGAH; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: studies I5Q-MC-CGAG and I5Q-MC-CGAH; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: the EVOLVE-2 study; results from the double-blind treatment phase; study I5Q-MC-CGAH; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with episodic migraine: the EVOLVE-2 study; study I5Q-MC-CGAH; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, Lainez MJA. 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.

Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Nagy AJ. 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.

Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, J.Y. Y. 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.

REGAIN

Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: e2211-e2221.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with chronic migraine: the REGAIN study [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 10.04.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001883-21.

Eli Lilly. Evaluation of galcanezumab in the prevention of chronic migraine (REGAIN): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.01.2019 [Zugriff: 10.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614261>.

Eli Lilly. Evaluation of galcanezumab in the prevention of chronic migraine (REGAIN): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.01.2019 [Zugriff: 10.04.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02614261>.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with chronic migraine: the REGAIN study; study I5Q-MC-CGAI(a); clinical protocol [unveröffentlicht]. 2015.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with chronic migraine: the REGAIN study; final results from the double-blind treatment phase and interim results from the open-label treatment phase; study I5Q-MC-CGAI; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with chronic migraine: the REGAIN study; study I5Q-MC-CGAI; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Eli Lilly. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742 in patients with chronic migraine: the REGAIN study; study I5Q-MC-CGAI; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, Aurora SK, Lainez MJA. 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.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17: 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.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Galcanezumab als Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- A) bei unbehandelten Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 1 prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin
- B) bei Patientinnen und Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A
 - Hinweis zur Valproinsäure: entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist
 - Hinweis zu Clostridium botulinum Toxin Typ A: entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne
- C) für Patientinnen und Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben: BSC
 - als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet

Der pU führt entsprechend dem Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus, dass Patientinnen und Patienten nur dann der Teilpopulation B (entsprechend Fragestellung 2 der Nutzenbewertung) unterfallen, wenn alle 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffklassen (Betablocker [Metoprolol / Propranolol], Calciumkanalblocker [Flunarizin], Antikonvulsiva [Topiramamat] oder Antidepressiva [Amitriptylin]) in Erwägung gezogen worden sind. Zudem weist er darauf hin, dass sowohl Valproinsäure als auch Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten infrage kommen.

Zu Teilpopulation C (entsprechend Fragestellung 3 der Nutzenbewertung) weist der pU auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA hin, in dem der G-BA ausführte, dass in der

Behandlungssituation der Migräneprophylaxe idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, es aber nicht zwingend vorausgesetzt werden könne, dass die Patientinnen und Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor BSC infrage kommt. Daher könne im Rahmen einer Studie die Behandlung mit BSC in der Teilpopulation C dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe A [entsprechend Fragestellung 1 der Nutzenbewertung]) nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

2.8.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der jeweiligen Fragestellung A bis C (entsprechend Fragestellung 1, 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Die vom pU formulierten Fragestellungen umfassen zwar nicht alle Komponenten des PICO-Schemas, allerdings verweist der pU auf Modul 4 A, Abschnitt 4.2.2, in dem einzelne Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Zielgrößen / Endpunkte, Studientypen) spezifiziert werden.

Die Fragestellung des pU ist insgesamt angemessen.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind insgesamt angemessen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU benennt in Tabelle 4-4 in Modul 4 A als Einschlusskriterium für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Fragestellung C (entsprechend Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung) Placebo. Er begründet dies damit, dass im Rahmen klinischer Studien BSC zwecks Verblindung auch mit Placebo kombiniert wird, und daher Placebo für die Selektion der Studien zu Fragestellung 3 als Einschlusskriterium gewählt wurde. Obgleich die Begründung des pU nachvollziehbar ist, ist eine Behandlung mit Placebo nicht per se mit BSC gleichzusetzen. Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Einschlusskriterien stimmt daher nicht mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie überein. Das Vorgehen des pU bleibt allerdings ohne weitere Konsequenz

für die Nutzenbewertung, da keine zusätzlichen relevanten Studien zu Fragestellung 3 identifiziert wurden (siehe Abschnitt 2.3).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.8.4.3.2 zu finden.

Behandlungsdauer

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, wie auch vom pU in seinem Dossier, Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten berücksichtigt. Dies ist darin begründet, dass die Guideline der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Durchführung klinischer Studien von Arzneimitteln zur Behandlung der Migräne eine Behandlung von 3 Monaten empfiehlt [12]. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wird durch die Empfehlung der International Headache Society (IHS) gestützt [13]. Da es sich bei Migräne allerdings um eine chronische Erkrankung handelt, sind grundsätzlich Studien mit einer längeren Behandlungsdauer als 3 Monate anzustreben.

2.8.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat die Suche im ICTRP Search Portal auf die Studienphasen 2 bis 4 eingeschränkt. Für Registereinträge aus einzelnen Studienregistern (z. B. Netherlands Trial Register) sind im ICTRP Search Portal keine auslesbaren Studienphasen hinterlegt, sodass diese nicht gefunden werden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Über die zu Fragestellung 3 identifizierten Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN hinaus wurden keine weiteren relevanten Studien zu Galcanezumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.8.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat umfasst die RCTs EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN. Die 3 Studien vergleichen jeweils Galcanezumab + BSC mit Placebo + BSC. In die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden Erwachsene mit episodischer Migräne (4 bis 14 Migränetage/Monat) und in die Studie REGAIN Erwachsene mit chronischer Migräne eingeschlossen.

Der pU fasst die Ergebnisse der beiden Studien zu episodischer Migräne metaanalytisch zusammen (EVOLVE-1/-2) und fasst deren Ergebnisse mit denen der Studie mit Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne (REGAIN) zur Ableitung des Zusatznutzens qualitativ zusammen. Von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien zu episodischer und chronischer Migräne sieht der pU ab. Er begründet dies mit vorliegenden Unterschieden in den Patientencharakteristika in der Baselinephase, insbesondere in der Anzahl der Migränetage/Monat.

In Übereinstimmung mit dem pU werden die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN für Fragestellung 3 eingeschlossen. Abweichend vom Vorgehen des pU werden allerdings die Ergebnisse von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN, sofern nicht anders angegeben, metaanalytisch zusammengefasst. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.1.

2.8.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.8.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN sind nachvollziehbar beschrieben.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurden sowohl Erwachsene ohne als auch mit vorangegangener medikamentöser Migräneprophylaxe eingeschlossen. Erlaubte Vorbehandlungen waren Wirkstoffe der Evidenzstufe A oder B gemäß der Einteilung der American Academy of Neurology und American Headache Society (Antiepileptika [Divalproex-Natrium, Natriumvalproat, Topiramid], Betablocker [Metoprolol, Propranolol, Timolol, Atenolol, Nadolol], nur zur Prophylaxe menstruationsassoziiierter Migräne: Triptane [Frovatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan], Antidepressiva [Amitriptylin, Venlafaxin]) [3] sowie Botulinumtoxin A oder B. Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen auf ≥ 3 Wirkstoffklassen aufgrund von fehlender Wirksamkeit waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Der pU legt im Dossier für die 3 Studien jeweils Auswertungen zu einer vom pU als ITT Population C (ITT = Intention to treat) bezeichneten Teilpopulation vor. In diese schließt er Patientinnen und Patienten ein, die mit mindestens 2 der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) vorbehandelt waren: Propranolol / Metoprolol, Flunarizin, Topiramid oder Amitriptylin. Als weiteres Kriterium berücksichtigt der pU ausschließlich den Galcanezumab-arm, in dem gemäß der Fachinformation [5] Galcanezumab in einer Dosierung von 120 mg alle 4 Wochen verabreicht wurde.

Die vom pU gebildeten Teilpopulationen werden als relevant angesehen. Patientinnen und Patienten, bei denen ≥ 3 Therapien verschiedener Wirkstoffklassen in angemessener Dosierung versagt hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ein fehlendes Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeit wurde nicht als Therapieversagen angesehen. Daher ist unklar, ob zumindest für einen Teil der jeweils in die Teilpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten tatsächlich alle Therapieoptionen ausgeschöpft waren. Diese wären daher grundsätzlich nicht der Population der Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt) zuzuordnen. Zudem ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure diese die zeitlich letzte Therapie darstellte (siehe Abschnitt 2.6.1). Diese Unsicherheit wird in der vorliegenden Nutzenbewertung bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 2.6.1).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er vergleicht dazu die Charakteristika der relevanten Teilpopulation hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Body-Mass-Index (BMI) und ethnische Zugehörigkeit mit den Charakteristika von Migränepatientinnen und -patienten in Deutschland [14-17]. Die Behandlung der Migräne in den Studien entspreche zudem der deutschen Leitlinie zur Migränetherapie [6]: so hätten die Patientinnen und Patienten die in der Leitlinie empfohlenen und in Deutschland zugelassenen medikamentösen Migräneprophylaxen sowie im Verlauf der Studien im Rahmen der Behandlung mit BSC eine Auswahl verschiedener Akutmedikamente erhalten. Zu nicht medikamentösen Maßnahmen der Migräneprophylaxe äußert sich der pU an dieser Stelle nicht.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.8.4.2 Verzerrungspotenzial

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E). Dem pU folgend wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN jeweils als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet der pU für alle in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte je Studie als niedrig. Entgegen der Bewertung des pU werden die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) der einzelnen Studien jeweils als potenziell hoch verzerrt bewertet. Grund dafür ist die für die relevante Teilpopulation jeweils von der im statistischen Analyseplan geplanten Analyse („categorical MMRM“) abweichende und nicht weiter erläuterte vorgelegte Auswertung („gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten“ mit LOCF-Ersetzung fehlender Werte). Eine Begründung für das Heranziehen der nicht präspezifizierten Analyse legt der pU nicht vor. Bei den Ergebnissen der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 kommt als weiterer Aspekt ein hoher Anteil LOCF-ersetzter Monatsangaben hinzu (siehe Tabelle 18). Die Anzahl von Migränetagen/Monat gilt in allen 3 Studien als fehlend und wird daher LOCF-ersetzt, falls $\leq 50\%$ Einträge in das elektronische Migränetagebuch innerhalb der entsprechenden 30-Tage-Periode durch die Patientin oder den Patienten vorgenommen wurde. Bei einer Eingabe an mehr als 50 % der

Tage eines Monats, wurden fehlende Tagesangaben ebenfalls LOCF-ersetzt und die Migränetage/Monat darauf basierend bestimmt. Weil der Anteil von Patientinnen und Patienten mit LOCF-Ersetzungen an mehr als 20 % (aber weniger als 50 %) der Tage je Monat und Studie tolerabel ist, ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Aufgrund der Größe der Effekte wird bei diesem Endpunkt trotz des jeweils hohen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit jeweils nicht herabgestuft.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Schwere der Erkrankung (PGI-S) und Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQ) werden aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte (siehe Tabelle 18) je Studie als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Tabelle 18: Häufigkeit fehlender Werte (Migränetage/Monat, PGI-I, PGI-S, MSQ) im Behandlungszeitraum der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN

Endpunkt Zeitpunkt	EVOLVE-1 Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert n (%)		EVOLVE-2 Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert n (%)		REGAIN Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert n (%)	
	Galcanezu- mab + BSC N = 7	Placebo + BSC N = 10	Galcanezu- mab + BSC N = 27	Placebo + BSC N = 28	Galcanezu- mab + BSC N = 36	Placebo + BSC N = 110
Migränetage/Monat ^a						
Monat 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Monat 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	3 (2,7)
Monat 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14,3)	2 (5,6)	6 (5,5)
Monat 4	0 (0)	1 (10,0)	0 (0)	5 (17,9)	-	-
Monat 5	0 (0)	2 (20,0)	1 (3,7)	5 (17,9)	-	-
Monat 6	0 (0)	2 (20,0)	1 (3,7)	5 (17,9)	-	-
PGI-S, PGI-I und gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ)						
Monat 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5,6)	8 (7,3)
Monat 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7,1)	3 (8,3)	4 (3,6)
Monat 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14,3)	PGI-S, MSQ: 5 (13,9)	9 (8,2)
					PGI-I: 6 (16,7)	
Monat 4	0 (0)	2 (20,0)	1 (3,7)	5 (17,9)	-	-
Monat 5	0 (0)	2 (20,0)	1 (3,7)	7 (25,0)	-	-
Monat 6	0 (0)	4 (40,0)	1 (3,7)	6 (21,4)	-	-
<p>a: Bei ≤ 50 % vorgenommener Einträge in das elektronische Migränetagebuch innerhalb einer 30-Tage-Periode gilt die Anzahl von Migränetagen in diesem Monat als fehlend.</p> <p>BSC: Best supportive Care; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity</p>						

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs wird in Übereinstimmung mit dem pU jeweils als niedrig eingestuft.

2.8.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.8.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU wertet die in den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 erhobenen Daten jeweils separat sowie gemeinsam im Rahmen einer IPD-Metaanalyse aus (siehe Abschnitt Metaanalyse). Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU grundsätzlich die IPD-Metaanalyse heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ebenfalls die Ergebnisse der EVOLVE-1/-2-IPD-Metaanalyse (EVOLVE-1/-2) herangezogen.

Daten für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) wurden mittels eines elektronischen Migränetagebuchs täglich erhoben. Es wird jeweils die Auswertung über ein gruppiertes Logit-Modell für binomialverteilte Daten für den Vergleich des mittleren Anteils an Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baselinephase über den Behandlungszeitraum (EVOLVE-1/-2: Monate 1 bis 6, REGAIN: Monate 1 bis 3) mittels relativem Risiko (RR) herangezogen. Eine detaillierte Erläuterung des Modells, insbesondere zur Gruppierung, z. B. durch eine Quellenangabe, liegt nicht vor.

Die Daten für die Endpunkte Schwere der Erkrankung (PGI-S), Gesundheitszustand – Veränderung unter Therapie (PGI-I) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQ) wurden monatlich im Rahmen von Studienvisiten erhoben. Für den Endpunkt Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) werden die Ergebnisse der MMRM-Auswertungen zum Vergleich der mittleren Werte über den Behandlungszeitraum mittels Mittelwertdifferenz (MD) herangezogen. Für die Endpunkte Schwere der Erkrankung (PGI-S), Gesundheitszustand – Veränderung unter Therapie (PGI-I) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQ) wird im Rahmen der EVOLVE-1/-2-IPD-Metaanalyse die mittlere Veränderung seit Behandlungsbeginn über die Monate 4 bis 6 mittels MD und für die Studie REGAIN die Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 3 verglichen.

Die Auswertungen der Gesamtmortalität und der UE-Endpunkte basieren auf der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis und erfolgt mittels RR.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.3 des Dossiers, dass er die Ergebnisse der beiden Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 auf Basis individueller Patientendaten (IPD) metaanalytisch zusammenfasst, und wie er das Vorliegen von Heterogenität bewertet. Diese Methodik ist adäquat.

Der pU führt zudem aus, auf eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie REGAIN mit denen der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 zu verzichten, weil die Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit episodischer und chronischer Migräne insbesondere hinsichtlich der Anzahl der Migränetage sowie Kopfschmerztage zu groß seien. Das Anwendungsgebiet von Galcanezumab umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne als auch solche mit chronischer Migräne. Die Anzahl der Migränetage/Monat sowie Kopfschmerztage/Monat bilden dabei unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung ab und können als mögliche Effektmodifikatoren untersucht werden. Daher werden abweichend vom Vorgehen des pU die Ergebnisse der EVOLVE-1/-2-IPD-Metaanalyse und der Studie REGAIN unter Verwendung eines Modells mit festem Effekt (inverse Varianz) metaanalytisch zusammengefasst (siehe auch Abschnitt 2.6.1) und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sofern anhand des Q-Tests keine zum Niveau von 0,05 statistisch signifikante Heterogenität festgestellt wird.

Ergibt sich bei den Endpunkten Schwere der Erkrankung (PGI-S), Gesundheitszustand – Veränderung unter Therapie (PGI-I) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQ) eine statistisch signifikante MD aus den metaanalytisch zusammengefassten Ergebnissen der MMRM-Auswertungen, wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) analog zu Hedges' g unter Verwendung der aus der Metaanalyse geschätzten MD und dem zugehörigen KI bestimmt.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und Abbruch wegen UEs wird auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet, da entweder keine Ereignisse auftraten oder nur eine geringe Anzahl von Patientinnen und Patienten ein Ereignis hatte.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Der pU nimmt unterschiedliche Operationalisierungen der Endpunkte vor und wertet sie unter Verwendung verschiedener Analysearten aus.

Beim Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat), operationalisiert über die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 30\%$ (nur in Studie REGAIN), $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ bzw. 100% , wird ein Vergleich entweder über den gesamten Behandlungszeitraum oder aber zu den einzelnen Monaten vorgenommen. Für die in der Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierung

(Reduktion um mindestens 50 %) erfolgte gemäß Angaben des pU die Auswertung über ein gruppiertes Logit-Modell unter Ersetzung fehlender Werte mittels LOCF. Neben den vorgelegten Responderanalysen zu dem Endpunkt Symptomatik (Migränetag/Monat) wertet der pU die Veränderung in den monatlichen Migränetagen auch stetig über ein MMRM-Modell aus. Auch hierbei betrachtet er den gesamten Behandlungszeitraum sowie die einzelnen Monate zum Vergleich.

Für die Endpunkte Schwere der Erkrankung (PGI-S), Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (MSQ) werden die vom pU als Sensitivitätsanalysen vorgelegten MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt zusätzlich Auswertungen mittels Kovarianzanalyse mit LOCF-Ersetzung vor. Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Domänen des MSQ) nimmt er darüber hinaus auch Responderanalysen unter Verwendung verschiedener Schwellenwerte (Minimal important Differences [MIDs]) vor, von denen er jeweils eine als Hauptanalyse heranzieht.

2.8.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung von UEs erfasst.

Morbidität

Die Endpunkte zu Migräne- und Kopfschmerz-assoziierten Endpunkten wurden in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN aus den Eintragungen der Patientinnen und Patienten in das elektronische Migränetagebuch erhoben.

- Migränetag/Monat (vom pU als monatliche Migränekopfschmerztage benannt): eingeschlossen

Ein Migränetag war in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN jeweils definiert als ein Kalendertag, an dem eine Patientin bzw. ein Patient einen Migränekopfschmerz oder einen wahrscheinlichen Migränekopfschmerz dokumentierte. Der Migränekopfschmerz wiederum war definiert als Kopfschmerz mit oder ohne Aura über einen Zeitraum von ≥ 30 Minuten, der zudem entsprechend der ICHD-3-Klassifikation [4] die folgenden Kriterien erfüllt:

- ≥ 2 der folgenden Schmerzcharakteristika: einseitig, pochend, mittelschwer bis schwer, Verschlimmerung bei Anstrengung / körperlicher Aktivität
- ≥ 1 der folgenden Begleitsymptome:
 - Übelkeit und / oder Erbrechen
 - Fotophobie und Phonophobie

Ein Kalendertag wurde als Tag mit wahrscheinlicher Migräne gewertet, an dem der Kopfschmerz nur eines der beiden Kriterien erfüllte, also entweder ≥ 2 der genannten Schmerzcharakteristika ohne Begleitsymptome oder ≥ 1 der Begleitsymptome und eines der genannten Schmerzcharakteristika. Dieses Vorgehen entspreche der Empfehlung der IHS zur Durchführung kontrollierter Studien zur prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne bei Erwachsenen [18].

Als Migränetage/Monat wurden die Tage mit Migräne oder wahrscheinlicher Migräne zwischen 2 Gaben der Studienmedikation gezählt, normiert auf 30 Tage.

Der pU stellt für die Migränetage/Monat Responderanalysen mit den Responsekriterien einer Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 30\%$ (nur Studie REGAIN), $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% gemittelt über den doppelblinden Behandlungszeitraum, jeweils im Vergleich zur Baselinephase, sowie die Änderung der Anzahl der Migränetage/Monat, gemittelt über den Behandlungszeitraum (EVOLVE-1/-2: Monate 1 bis 6, REGAIN: Monate 1 bis 3) dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse aller Responderanalysen heran.

Die Responsekriterien waren wie auch die Auswertung der Veränderung im Vergleich zur Baselinephase für diesen Endpunkt in den 3 Studien präspezifiziert. Der pU führt aus, dass gemäß G-BA Häufigkeit, Dauer und Intensität von Migränekopfschmerz sowie von Auren, Begleitsymptomen und prodromalen Symptomen per se patientenrelevant seien. Die Patientenrelevanz des Responsekriteriums Reduktion um $\geq 50\%$ begründet er mit der Empfehlung der IHS [13] sowie der deutschen S1-Leitlinie [6]. Bei chronischer Migräne werde zudem eine Reduktion der Migränetage/Monat $\geq 30\%$ klinisch relevant erachtet [18]. Zu den Responderanalysen zu einer Reduktion der Migränetage/Monat $\geq 75\%$ und 100% gibt der pU an, diese als konservativer ausgelegte Responsekriterien auszuwerten.

Die Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz der Migränetage/Monat wird geteilt. Entsprechend der ICHD-3-Kriterien [4] ist die zusammenfassende Betrachtung der Tage mit Migräne oder wahrscheinlicher Migräne in den Migränetagen/Monat nachvollziehbar. Ebenso zugestimmt wird, dass alle genannten Responsekriterien grundsätzlich patientenrelevant sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung zu Galcanezumab liegen ausschließlich Daten zur Fragestellung 3 vor. Diese umfasst Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die medikamentöse Therapieoptionen zur Migräneprophylaxe ausgeschöpft sind und für die daher nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Für diese Patientenpopulation stellt, unabhängig davon, ob eine episodische Migräne oder eine chronische Migräne vorliegt, bereits die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ ein angemessenes Responsekriterium dar. Abweichend vom Vorgehen des pU wird daher für beide Patientenpopulationen in der vorliegenden Situation ausschließlich die Responderanalyse zum Responsekriterium 50% herangezogen.

- Migränestunden/Monat (vom pU als monatliche Migränekopfschmerzstunden benannt): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Anzahl der Migränestunden/Monat war in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN definiert als die Summe der Kopfschmerzstunden innerhalb einer 30-Tage-Periode an Tagen mit Migräne oder wahrscheinlicher Migräne.

Der pU legt Auswertungen zur Veränderung der Migränestunden/Monat gegenüber der Baselinephase, gemittelt über den doppelblinden Behandlungszeitraum vor. Er führt aus, mit diesem Endpunkt die Migränekopfschmerzdauer höher auflösend abzubilden.

Die Migränestunden/Monat werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, sondern ergänzend zu den Migränetagen/Monat dargestellt, da die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten durch die Migränetage/Monat genauer abgebildet wird. Dies ist darin begründet, dass die Anzahl der Migränestunden keine Aussage darüber erlaubt, ob die Häufigkeit von Migräneattacken durch die Behandlung herabgesetzt wird. Zudem variiert die Dauer einer Migräneattacke innerhalb einer Patientin bzw. eines Patienten und auch zwischen Patientinnen und Patienten und ist zudem abhängig von weiteren Parametern wie beispielsweise der Gabe von Akutmedikation. Mit der Definition von Migränestunden/Monat ist eine Unterscheidung der Krankheitslast bei Patientinnen und Patienten mit derselben Anzahl an Migränestunden/Monat, aber unterschiedlicher Anzahl von Migränetagen/Monat nicht möglich. Um darüber zu informieren, in wie vielen Migränestunden die Migränetage münden, wird die Veränderung der Migränestunden/Monat gegenüber der Baselinephase, gemittelt über den doppelblinden Behandlungszeitraum ergänzend zu den Migränetagen/Monat dargestellt.

Der pU zieht für seine Bewertung die Kovarianzanalyse mit LOCF-Ersetzung heran. Abweichend vom Vorgehen des pU werden für die Migränestunden/Monat die MMRM-Auswertungen herangezogen (siehe Abschnitt 2.8.4.2).

- Migränetage/Monat mit Akutmedikation, Migränetage/Monat mit migräneassoziierten Begleitsymptomen, Migränetage/Monat mit Aura, Migränetage/Monat mit prodromalen Symptomen: nicht eingeschlossen

Der pU führt aus, dass gemäß G-BA Häufigkeit, Dauer und Intensität von Migränekopfschmerz sowie von Auren, Begleitsymptomen und prodromalen Symptomen per se patientenrelevant seien und schließt Migränetage/Monat mit Akutmedikation, Migränetage/Monat mit migräneassoziierten Begleitsymptomen, Migränetage/Monat mit Aura sowie Migränetage/Monat mit prodromalen Symptomen in seine Bewertung ein.

Migränetage werden bereits über die Migränetage/Monat in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Da diese Operationalisierung alle Migränetage umfasst, ist durch die Migränetage/Monat mit Akutmedikation, Migränetage/Monat mit migräneassoziierten Begleitsymptomen, Migränetage/Monat mit Aura sowie Migränetage/Monat mit prodromalen Symptomen keine maßgebliche darüber hinausgehende Information zu Migränetagen zu

erwarten. Aus diesem Grund werden diese Operationalisierungen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Kopfschmerztage/Monat (vom pU als monatliche Kopfschmerztage benannt), monatliche mittelgradige bis schwere Kopfschmerztage: nicht eingeschlossen

Ein Kopfschmerztage war in den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN jeweils definiert als ein Kalendertag, an dem eine Patientin bzw. ein Patient jegliche Art von Kopfschmerz (Migränekopfschmerz, wahrscheinlicher Migränekopfschmerz, Nichtmigränekopfschmerz) dokumentierte. Als Kopfschmerztage/Monat wurden die Tage mit jeglichem Kopfschmerz zwischen 2 Gaben der Studienmedikation gezählt, normiert auf 30 Tage. Bestehender Kopfschmerz wurde von den Patientinnen und Patienten jeweils als mild, moderat oder schwer eingestuft.

Der pU begründet die Patientenrelevanz damit, dass insbesondere Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne häufig zusätzlich zu migränetypischen Beschwerden unter Kopfschmerz leiden, der per Definition sowohl Migränekopfschmerzen, wahrscheinliche Migränekopfschmerzen und Nichtmigränekopfschmerzen umfasst.

Die Kopfschmerztage/Monat werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Migränetage/Monat die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten genauer abbilden. Der im vorliegenden Anwendungsgebiet interessierende Migränekopfschmerz bzw. wahrscheinliche Migränekopfschmerz ist bereits in den Migränetagen/Monat abgebildet.

- Schwere der Erkrankung (PGI-S): eingeschlossen

Der PGI-S ist ein Instrument zur Erfassung der Schwere der Erkrankung. Er besteht aus 1 Item: „Wie würden Sie den Schweregrad Ihrer Erkrankung einschätzen, wenn man Migräne als chronische Erkrankung betrachtet?“. Die Einschätzung erfolgt durch Patientinnen und Patienten auf einer 7-stufigen Skala (normal, gar nicht krank, grenzwertig krank, ein wenig krank, moderat krank, deutlich krank, massiv krank, extrem krank) [19]. In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurde der PGI-S am Tag der 1. Gabe der Studienmedikation sowie während der doppelblinden Behandlungsphase monatlich zu den Studienvisiten erhoben.

Der PGI-S ist ein für das Indikationsgebiet Migräne spezifisches Instrument, das als etabliert eingestuft und als patientenrelevanter Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die Kovarianzanalyse mit LOCF-Ersetzung zur Veränderung seit Behandlungsbeginn, gemittelt über die Monate 4 bis 6 (EVOLVE-1/-2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN) heran. Abweichend vom Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pU als Sensitivitätsanalyse vorgelegte MMRM-Auswertung herangezogen.

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

Der PGI-I ist ein Instrument zur Erfassung der Veränderung des Migränezustands im Vergleich zu Beginn der Einnahme der Studienmedikation. Er besteht aus 1 Item: „Bitte wählen Sie die Antwortkategorie, die am besten Ihren Migräne-Zustand seit Beginn der Einnahme der Studienmedikation beschreibt.“ Die Einschätzung erfolgt durch Patientinnen und Patienten auf einer 7-stufigen Skala (sehr viel besser, viel besser, wenig besser, keine Veränderung, wenig schlechter, viel schlechter, sehr viel schlechter) [19]. In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurde der PGI-I während der doppelblinden Behandlungsphase monatlich zu den Studienvisiten erhoben, beginnend 4 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation.

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die Kovarianzanalyse mit LOCF-Ersetzung Veränderung seit Behandlungsbeginn, gemittelt über den Behandlungszeitraum heran. Abweichend vom Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pU als Sensitivitätsanalyse vorgelegte MMRM-Auswertung herangezogen.

Der PGI-I wird dem Gesundheitszustand zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- MSQ (Version 2.1): eingeschlossen

Der MSQ ist ein Instrument zur Messung des Einflusses der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen [20,21]. In den Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN wurde jeweils die Version 2.1 eingesetzt. Die Validität des MSQv2.1 wurde sowohl in Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne als auch mit chronischer Migräne festgestellt [6,20-24]. Der MSQv2.1 umfasst 14 Items, die folgenden Domänen zugeordnet werden: Role-Function-Restrictive-Domäne (RFR; 7 Items), Role-Function-Preventive-Domäne (RP; 4 Items) und Emotional-Function-Domäne (EF; 3 Items). Die RFR-Domäne fragt das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung von Alltagsaktivitäten, der Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit und der Energie ab. Die RP-Domäne gibt Auskunft über das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung hinsichtlich der Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Alltagsaktivitäten sowie Arbeitsverrichtung. In der EF-Domäne wird der Einfluss der Migräne auf das psychische Befinden der Patientin bzw. des Patienten erfasst. Die Ausprägungen werden anhand einer Likert-Skala erhoben. Die Antwortkategorien reichen von 1 („zu keinem Zeitpunkt“) bis 6 („immer“). Zur Bildung der Scores innerhalb der Domänen werden die Antwortkategorien invers recodiert und auf Werte von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den 3 eingeschlossenen Studien wurde der MSQ in einer elektronischen Version eingesetzt und wurde am Tag der 1. Gabe der Studienmedikation sowie zu jeder monatlichen Studienvisite erhoben.

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne als Datenbasis ausschließlich die Ergebnisse der Studie EVOLVE-2 heran. Ergebnisse zu der IPD-Metaanalyse EVOLVE-1/-2 stellt er lediglich ergänzend dar. Er begründet sein Vorgehen mit einer statistisch signifikanten Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2. Der pU beschreibt, dass in der EVOLVE-1-Studie für keine der MSQ-Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde, deren Ergebnisse allerdings nicht aussagekräftig seien. Als Begründung führt er an, dass es sich bei Endpunkten in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität um weiche Endpunkte mit generell hoher interindividueller Variabilität handele. Zudem sei in der Studie EVOLVE-2 der Stichprobenumfang der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten höher als in der Studie EVOLVE-1, sodass die relevante Teilpopulation der Studie EVOLVE-2 validere Ergebnisse liefere. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden als Zwillingstudien konzipiert und weisen daher ein identisches Studiendesign auf. Hierauf basierend fasst der pU die Ergebnisse der beiden EVOLVE-Studien für alle anderen von ihm herangezogenen Endpunkte metaanalytisch zusammen und zieht diese Ergebnisse auch zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen. Abweichend vom Vorgehen des pU werden auch die Ergebnisse der Studie EVOLVE-1 im Rahmen der IPD-Metaanalyse EVOLVE-1/-2 berücksichtigt. Zudem wird in der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierung keine Heterogenität zwischen den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 beobachtet.

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens folgende Responderanalysen heran:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des RFR-Domänenscores um $\geq 25,0$ Punkte gemittelt über die Monate 4–6 (EVOLVE-2) bzw. $\geq 17,14$ Punkte zu Monat 3 (REGAIN) im Vergleich zu Behandlungsbeginn
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MSQ RP-Domänenscores um $\geq 8,3$ Punkte gemittelt über die Monate 4–6 (EVOLVE-2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN) im Vergleich zu Behandlungsbeginn
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des EF-Domänenscores um $\geq 12,2$ Punkte gemittelt über die Monate 4–6 (EVOLVE-2) bzw. zu Monat 3 (REGAIN) im Vergleich zu Behandlungsbeginn

Die Responsekriterien zur RP- und EF-Domäne waren präspezifiziert. Die genannten Responsekriterien zur RFR-Domäne für Patientinnen und Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne wurden vor Datenbankschluss der Studien bestimmt. Zusätzlich stellt der pU Auswertungen zu den genannten Responsekriterien jeweils zu den einzelnen Behandlungsmonaten (EVOLVE-1/-2: Monate 1 bis 6; REGAIN: Monate 1 bis 3) sowie weitere Responderanalysen zu einer Verbesserung um 5 Punkte (RFR- und RP-Domäne) bzw. 10,6 Punkte (EF-Domäne) dar. Der pU liefert zudem Auswertungen zur Veränderung der Domänenscores gemittelt über den gesamten Behandlungszeitraum (EVOLVE-2: Monate 1 bis

6; REGAIN: Monate 1 bis 3) sowie über den späteren Behandlungszeitraum (EVOLVE-2: Monate 4 bis 6; REGAIN: zu Monat 3), jeweils im Vergleich zu Behandlungsbeginn. Die letztgenannte Auswertungsart wählt der pU ebenfalls für den aus den 3 Domänenscores gebildeten Gesamtscore des MSQ. Diesen schließt der pU allerdings nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein.

Die vom pU herangezogenen Responsekriterien werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies hat folgenden Grund: In den jeweiligen Studienberichten ist beschrieben, dass die ursprünglich präspezifizierten Responderanalysen aus den Analysen gestrichen wurden. Der pU zieht dennoch für die Ableitung des Zusatznutzens die Responsekriterien 8,3 Punkte (RP-Domäne) und 12,2 Punkte (EF-Domäne) heran, ohne zu darzulegen, aus welchem Grund er für das Dossier zur frühen Nutzenbewertung diese Schwellenwerte dennoch heranzieht. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund fraglich, dass die Analysen gemäß Angaben in den Studienberichten der 3 Studien „auf Schwellenwerten basierten, die zur Bestimmung einer Response auf individueller Ebene nicht angemessen waren“. Lediglich für die RFR-Domäne kann bezüglich der Bestimmung von einer hohen methodischen Güte der MIDs von 25 bzw. 17,14 ausgegangen werden.

Für eine gemeinsame Ergebnisinterpretation aller 3 Domänen werden für die vorliegende Nutzenbewertung jeweils die präspezifizierten Mittelwertdifferenzen herangezogen (EVOLVE-1/-2: Veränderung seit Studienbeginn, gemittelt über die Monate 4-6; REGAIN: Veränderung seit Studienbeginn zu Monat 3). In Übereinstimmung mit dem pU wird der Gesamtscore des MSQ nicht eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: nicht eingeschlossen

Der pU zieht in Modul 4 A als spezifische UEs auf Ebene der System Organ Class (SOC) des Standardisierten Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums heran. Als Auswahlkriterien nennt der pU die Häufigkeit des Auftretens ($\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in jeglichem Behandlungsarm [Galcanezumab 120 mg und Placebo] in jeglicher

Studie in der relevanten Teilpopulation) sowie die Patientenrelevanz. Der pU verweist dabei auf die Nutzenbewertung von Ixekizumab [25]: In dieser Nutzenbewertung wurde allerdings beschrieben, dass ausschließlich Auswertungen auf SOC-Ebene vorlagen, sodass die Auswahl spezifischer UEs nur auf SOC-Ebene erfolgen konnte. Die Beschränkung auf die SOC-Ebene ist nicht angemessen, da grundsätzlich auch UEs auf Preferred-Term(PT)-Ebene spezifische UEs darstellen können. Da die relevanten Teilpopulationen allerdings insgesamt nur wenige Patientinnen und Patienten umfassen und zudem die Anzahl aufgetretener UEs bereits auf SOC-Ebene gering war, ist das Vorgehen des pU in der vorliegenden Datensituation nachvollziehbar.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine spezifischen UEs ausgewählt.

2.8.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.6.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.8.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde.

Der pU führt Interaktionstests separat für EVOLVE-1/-2 und die Studie REGAIN durch. Die hierfür eingesetzte Methodik ist jeweils sachgerecht.

Da der pU die Ergebnisse von EVOLVE-1/-2 und der Studie REGAIN nicht metaanalytisch zusammenfasst (siehe Abschnitt 2.8.4.3.1), legt er eine Methodik für studienübergreifende Aussagen zu Effektmodifikatoren nicht vor. Aus diesem Grund wird für die vorliegende Bewertung nachträglich eine Interaktionstestung auf Metaebene mittels Q-Test vorgenommen, sofern aus beiden Auswertungen (für EVOLVE-1/-2 sowie REGAIN) jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation resultiert. Wird mittels Q-Test eine zum Niveau von 0,05 signifikante Interaktion festgestellt, werden ggf. getrennte Nutzaussagen für die Subgruppen abgeleitet.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A verschiedene Subgruppenmerkmale, von denen einige präspezifiziert waren, allerdings jeweils nur für den primären Endpunkt. Von diesen werden in

der vorliegenden Nutzenbewertung folgende potenzielle Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (≤ 40 Jahre / > 40 bis ≤ 50 Jahre / > 50 bis ≤ 55 Jahre / > 55 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Nordamerika / Europa / andere)
- Krankheitsschwere zu Baseline (< 8 Migränetage/Monat / ≥ 8 Migränetage/Monat); nur für Erwachsene mit episodischer Migräne
- studienbegleitende Migräneprophylaxe (ja / nein); nur für Erwachsene mit chronischer Migräne
- Medikamentenübergebrauch zu Baseline (ja / nein); nur für Erwachsene mit chronischer Migräne

Der pU begründet die von ihm gewählten Trennwerte für das Merkmal Alter, für das keine Subgruppenanalysen geplant waren, auf der Prävalenzverteilung der Migräne in der Altersstruktur der Patientinnen und Patienten. So sei die altersstandardisierte Globalprävalenz bei Erwachsenen < 40 Jahren am höchsten, nehme dann ab und sei ab einem Alter ≥ 50 Jahren am niedrigsten [26]. Diesem Vorgehen wird nicht zugestimmt, da der pU nicht erläutert, aus welchem Grund ab einem Alter von 50 Jahren noch einen weiteren Trennwert (> 55 Jahre) einführt.

2.8.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Galcanezumab herangezogen.

2.8.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Galcanezumab herangezogen.

2.8.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Galcanezumab herangezogen.

2.8.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.8.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass zur Bewertung von Fragestellung 1 und 2 (Fragestellung A bzw. B des pU) keine direkte Evidenz verfügbar war und indirekte Vergleiche nicht durchgeführt wurden. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Galcanezumab zu Fragestellung 3 (Fragestellung C des pU; Erwachsene, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt) zieht der pU die RCTs EVOLVE 1, EVOLVE-2 und REGAIN heran. Diese ordnet er jeweils der Evidenzstufe Ib zu und stuft das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch jeweils als niedrig ein und schätzt die von ihm eingeschlossenen Endpunkte als etabliert, patientenrelevant und valide ein.

Der pU führt aus, dass die Studien sowohl Erwachsene mit episodischer Migräne (EVOLVE-1, EVOLVE-2) als auch chronischer Migräne (REGAIN) umfassen und es sich bei dieser Einteilung nicht um ein statisches Konzept, sondern die Beschreibung des aktuellen Schweregrads der Erkrankung, gemessen anhand der Häufigkeit des Auftretens von Migräne, handele. Da sich bei den betroffenen Patientinnen und Patienten die Frequenz der Migränetage sowie deren Charakteristika und Schweregrad in Abhängigkeit von externen Faktoren, psychosozialen Belastungen oder Behandlungsmaßnahmen in die eine oder andere Richtung verändern könnten, können aus Sicht des pU die 3 Studien sowohl in der Gesamtheit (Kontinuum des Krankheitsbildes Migräne) als auch getrennt nach dem aktuellen Status der betrachteten Population (episodische vs. chronische Verlaufsform) betrachtet werden. Bei vom pU als homogen bezeichneten statistisch signifikanten Ergebnissen leitet der pU daher Belege, bei vom pU als heterogen bezeichneter Datenlage je nach Effektrichtung und ggf. nach der Verlaufsform der Migräne (episodisch [EVOLVE-1/-2] und chronisch [REGAIN]) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz sowie des Verzerrungspotenzials der Endpunkte der 3 Studien wird dem pU nur in Teilen gefolgt (siehe Abschnitte 2.8.4.2 und 2.8.4.3.2). Zudem werden die Ergebnisse der Studien mit Erwachsenen mit episodischer Migräne (EVOLVE-1/-2) und mit chronischer Migräne (REGAIN), sofern nicht anders angegeben, metaanalytisch zusammengefasst.

2.8.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU bezieht seine Ausführungen in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) auf die Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN, die zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 3 (entspricht Patientenpopulation C des pU) herangezogen wurden.

Fragestellungen 1 und 2 (Patientenpopulation A und B gemäß pU)

Für Fragestellungen 1 und 2 (entspricht Patientenpopulation A und B des pU) hat der pU jeweils keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Die Einschätzung des pU wird geteilt (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5).

Fragestellung 3 (Patientenpopulation C gemäß pU)

Der pU leitet für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen/Monat, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt (Fragestellung 3; entspricht Patientenpopulation C des pU) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Galcanezumab ab. Sofern nicht anders angegeben basiert er den abgeleiteten Zusatznutzen auf den Ergebnissen von EVOLVE-1/-2 mit Erwachsenen mit episodischer Migräne sowie denen der Studie REGAIN mit Erwachsenen mit chronischer Migräne. Diese fasst der pU allerdings nicht metaanalytisch, sondern qualitativ zusammen (siehe Abschnitt 2.6.1).

Maßgeblich bei der Erwägung sind der abgeleitete Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen auf Basis der vom pU herangezogenen Responderanalysen zu dem Endpunkt Migränetage/Monat (Reduktion $\geq 30\%$ [nur REGAIN, Erwachsene mit chronischer Migräne], $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% [nur EVOLVE-1/-2, Erwachsene mit episodischer Migräne]) sowie zu monatlichen mittelgradigen bis schweren Kopfschmerztage (Reduktion $\geq 50\%$). Zudem leitet der pU für die von ihm herangezogene Responderanalyse zu Kopfschmerztage/Monat einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Migränestunden/Monat, Migränetage/ Monat mit Akutmedikation sowie Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I) einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Anhand der Ergebnisse der Studie REGAIN beansprucht der pU für Erwachsene mit chronischer Migräne einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für monatliche Migränekopfschmerztage mit migräneassoziierten Begleitsymptomen. Für die RFR-Domäne des MSQ leitet der pU, alleinig basierend auf den Ergebnissen der Studie EVOLVE-2, für Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Für die RP-Domäne des MSQ beansprucht der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Die Datenbasis hierfür sind die Studien EVOLVE-2 und REGAIN. Ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen liege einzig beim spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor. Diese Ereignisse wiesen allerdings mehrheitlich einen leichten Schweregrad auf, seien generell reversibel und gut behandelbar und stellten den Zusatznutzen von Galcanezumab nicht infrage.

Der Zusatznutzen gelte für Erwachsene mit episodischer und solchen mit chronischer Migräne, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU zur Relevanz der Endpunkte sowie deren Operationalisierungen bzw. Analysearten (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2).

2.8.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.8.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Galcanezumab eingesetzt.

2.8.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Galcanezumab herangezogen.

2.8.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.8.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Migräne stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU nimmt in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.1) keine Charakterisierung der Zielpopulation vor. Jedoch gibt er in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3) in Übereinstimmung mit Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Fachinformation an, dass Galcanezumab [5] zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat angezeigt ist.

Die folgende Festlegung der Teilpopulationen entspricht der Unterteilung der Zielpopulation durch den G-BA, auf die der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.1.1) verweist:

- Teilpopulation a: 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
- Teilpopulation b: Patientinnen und Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen:
 - Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin
- Teilpopulation c: 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, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure⁵, Clostridium botulinum Toxin Typ A⁶

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und verträglicheren Migräneprophylaktika. Sie sollten zielgerichtet und schnell wirken, die Häufigkeit des Auftretens der Migränekopfschmerzen deutlich reduzieren und dabei gut verträglich sein, sodass sie ausreichend lange angewendet werden können. Damit sollten letztlich die Lebensqualität der Betroffenen verbessert und die negativen psychosozialen Folgen der Erkrankung gemindert werden.

⁵ entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

⁶ entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

Schritt 1) Erwachsene mit Migränediagnose(n) in Deutschland im Jahr 2016

Der pU schätzt zunächst die Anzahl der in Deutschland lebenden Erwachsenen und zieht dazu die geschätzte Anzahl von 82 979 100 in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.09.2018 [27] sowie den für das Jahr 2018 geschätzten Anteil der Erwachsenen (84 %) [28] heran.

Die für Erwachsene in Deutschland geschätzte administrative Prävalenzrate der Migräne entnimmt der pU einer Routinedatenanalyse [29], in welcher anonymisiert stationäre und ambulante Daten mehrerer Betriebskrankenkassen ausgewertet wurden. In der Routinedatenanalyse wurden Daten einer Stichprobe von Personen aller Altersklassen im Jahr 2016 (N = 4 362 134) ausgewertet. Von dieser Stichprobe wurden Erwachsene betrachtet, die vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2016 durchgehend versichert waren. Von diesen Personen wurde dann die Anzahl derjenigen ermittelt, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- im ambulanten oder stationären Bereich Diagnosecode G43.- (Migräne) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM)
- im Fall von Diagnosen im ambulanten Bereich zusätzlich
 - in mindestens 2 Quartalen (M2Q) innerhalb 1 Jahres und
 - Markierung der Diagnosen als „gesichert“ („G“) oder „Zustand nach“ („Z“)

Die auf dieser Basis ermittelte und vom pU herangezogene administrative Prävalenzrate der Migräne beträgt 3,98 % für das Jahr 2016. Insgesamt gibt der pU eine Anzahl von 2 774 157 Erwachsenen mit Migränediagnose(n) in Deutschland im Jahr 2016 an.

Schritt 2) Teilpopulation a in Deutschland im Jahr 2016

Der pU operationalisiert die Teilpopulation a (siehe Abschnitt 3.1.1) als Patientinnen und Patienten, die keine oder 1 bis 3 prophylaktische Medikationen (Wirkstoffklassen) im Beobachtungszeitraum verordnet bekamen.

Schritt 2a) Erwachsene ohne verordnungsfähiges Prophylaktikum und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Ausgehend von allen Erwachsenen mit Migränediagnose im Jahr 2016 (Schritt 1) identifiziert der pU den Anteil derjenigen, die im Beobachtungszeitraum der Jahre 2008 bis 2016 keine in Deutschland zugelassene oder durch einen Off-Label-use-Beschluss verordnungsfähige medikamentöse Prophylaxe verordnet bekamen (77,71 %).

Zur Validierung zieht der pU Deutschland-spezifische Ergebnisse des Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme [30] (im Folgenden als Adelphi-Programm bezeichnet) heran, die sich laut pU auf das Jahr 2017 beziehen. Dabei handelt es sich um die Ergebnisse einer punktuellen kombinierten Befragung von Ärzten sowie Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Migräne. Laut pU nahmen in Deutschland 51 Hausärzte und 40 Neurologen teil. Informationen zu u. a. prophylaktischen Medikationen liegen für 785 Patientinnen und Patienten vor. Anhand dieser Informationen bestimmt der pU einen Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Prophylaxe (77,45 %).

Aus dem Adelphi-Programm [30] entnimmt der pU von allen Patientinnen und Patienten ohne Prophylaxe den Anteil derjenigen mit mindestens 4 Migränetag pro Monat (56,9 %) und setzt ihn für die Anzahlen der Patientinnen und Patienten ohne Prophylaxe aus beiden Datenquellen an.

Schritt 2b) Erwachsene mit Verordnung von 1 bis 3 Prophylaktika und mit mindestens 4 Migränetag pro Monat

Ausgehend von allen Erwachsenen mit Migränediagnose im Jahr 2016 (Schritt 1) identifiziert der pU den Anteil (21,21 %) derjenigen, die im Beobachtungszeitraum der Jahre 2008 bis 2016 1 bis 3 Prophylaktika aus folgenden Wirkstoffklassen (ohne Verordnung von Clostridium botulinum Toxin Typ A und Valproinsäure) verordnet bekamen:

- Metoprolol und / oder Propranolol
- Flunarizin
- Topiramat
- Amitriptylin

Zur Validierung bestimmt der pU anhand von Ergebnissen des Adelphi-Programms [30] einen Anteil an Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 prophylaktischen Therapielinien (22,42 %).

Aus dem Adelphi-Programm [30] entnimmt der pU von allen Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 prophylaktischen Therapielinien den Anteil derjenigen mit mindestens 4 Migränetag pro Monat (68,2 %).

Ergebnis für Schritt 2)

Der pU gibt für die Teilpopulation a eine Spanne von 1 627 937 bis 1 646 726 Patientinnen und Patienten an. Die untere und obere Grenze dieser Spanne setzt sich jeweils aus den Anzahlen aus den Schritten 2a und 2b zusammen.

Schritt 3) Teilpopulation b in Deutschland im Jahr 2016

Der pU operationalisiert die Teilpopulation b (siehe Abschnitt 3.1.1) wie folgt:

- untere Grenze: Erwachsene mit Verordnung von 4 Prophylaktika und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat (Schritt 3a)
- obere Grenze: Erwachsene mit Verordnung von mindestens 2 Prophylaktika und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat (Schritt 3b)

Schritt 3a) Erwachsene mit Verordnung von 4 Prophylaktika und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Ausgehend von allen Erwachsenen mit Migränediagnose im Jahr 2016 (Schritt 1) identifiziert der pU den Anteil (0,07 %) derjenigen, die im Beobachtungszeitraum der Jahre 2008 bis 2016 alle der 4 in Schritt 2b aufgezählten Prophylaktika (Wirkstoffklassen) verordnet bekamen.

Aus dem Adelphi-Programm [30] entnimmt der pU zunächst, dass 4 Prophylaktika bei 1 der 785 Patientinnen und Patienten verordnet wurden. Da laut pU keine valide Aussage auf dieser Grundlage getroffen werden kann, zieht er von den Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 prophylaktischen Therapielinien (n = 13) den Anteil derjenigen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat (n = 11) heran (84,61 %).

Schritt 3b) Erwachsene mit Verordnung von mindestens 2 Prophylaktika und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Da bei alleiniger Berücksichtigung von Erwachsenen mit Verordnung von 4 Prophylaktika (Schritt 3a) diejenigen Erwachsenen unberücksichtigt bleiben, für die 1 oder mehrere Wirkstoffe nicht geeignet sind, zieht der pU für eine obere Grenze die Anzahl derjenigen mit Verordnung von mindestens 2 der 4 in Schritt 2b aufgezählten Prophylaktika heran. Den entsprechenden Anteil (3,73 %) im Beobachtungszeitraum der Jahre 2008 bis 2016 identifiziert der pU ausgehend von allen Erwachsenen mit Migränediagnose im Jahr 2016 (Schritt 1).

Der pU veranschlagt für die obere Grenze der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3b einen Anteil von 100 % mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Ergebnis für Schritt 3)

Der pU gibt für die Teilpopulation b eine Spanne von 1643 bis 103 476 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 4) Teilpopulation c in Deutschland im Jahr 2016

Der pU operationalisiert die Teilpopulation c (siehe Abschnitt 3.1.1) wie folgt:

- untere Grenze: Erwachsene mit Verordnung von Valproinsäure und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat (Schritt 4a)
- obere Grenze: Erwachsene mit Verordnung von mindestens 2 Prophylaktika und potenzieller Kontraindikation gegenüber Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat (Schritt 4b)

Schritt 4a) Erwachsene mit Verordnung von Valproinsäure und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Da Valproinsäure erst zur Migräneprophylaxe verordnet werden darf, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist [9], zieht der pU für eine untere Grenze die Anzahl derjenigen Erwachsenen mit Verordnung von Valproinsäure heran. Den entsprechenden Anteil (0,71 %) identifiziert der pU ausgehend von allen Erwachsenen mit Migränediagnose im Jahr 2016 (Schritt 1).

Der pU zieht den Anteil der Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat aus Schritt 3a heran.

Schritt 4b) Erwachsene mit Verordnung von mindestens 2 Prophylaktika und potenzieller Kontraindikation gegenüber Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A und mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Der pU zieht die Anzahl der Erwachsenen mit Verordnung von mindestens 2 Prophylaktika aus Schritt 3b sowie einen geschätzten Anteil an Patientinnen und Patienten heran, für die Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht geeignet sind. Zum letztgenannten Anteil gibt der pU an, dass von den Patientinnen und Patienten mit Migräne, die alle 4 Wirkstoffklassen (Metoprolol und / oder Propranolol, Flunarizin, Topiramaten und Amitriptylin) verordnet bekamen, 14,3 % auch Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A erhielten. Daher schätzt der pU, dass 85,7 % mit einer gesicherten Migränediagnose für Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht geeignet sind.

Der pU veranschlagt für die obere Grenze der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4b einen Anteil von 100 % mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Ergebnis für Schritt 4)

Der pU gibt für die Teilpopulation c eine Spanne von 16 666 bis 88 679 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 5) Teilpopulationen a bis c in der GKV im Jahr 2016

Der pU bildet den GKV-Anteil (87,74 %) als Quotient aus der Anzahl der GKV-Versicherten zum Stichtag 01.07.2018 [31] und der geschätzten Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.09.2018 [27]. Diesen Anteil multipliziert der pU mit den Spannen aus den Schritten 2, 3 und 4 und gibt somit folgende Anzahlen von Patientinnen und Patienten in der GKV an:

- Teilpopulation a: 1 428 352 bis 1 444 837
- Teilpopulation b: 1442 bis 90 790
- Teilpopulation c: 14 623 bis 77 807

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind jedoch für die Teilpopulation a und die unteren Grenzen der Teilpopulationen b und c mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben des pU sind für die oberen Grenzen der Teilpopulationen b und c überschätzt. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1)

Potenzielle Unterschätzung: Erwachsene unberücksichtigt, die durch das M2Q-Kriterium für das Jahr 2016 nicht erfasst wurden

Für ambulante Fälle ist der Einsatz des M2Q-Kriteriums grundsätzlich sinnvoll. Jedoch sind durch Anwendung dieses Kriteriums für das Jahr 2016 diejenigen Fälle unberücksichtigt, für die die Migränediagnose 1-mal im Jahr 2016 sowie mindestens 1 weiteres Mal nach dem Jahr 2016 gestellt wurde. Dies führt in diesem Schritt zu einer potenziellen Unterschätzung.

Es ist außerdem zu beachten, dass der pU auf Basis der Routinedatenanalyse [29] für das Jahr 2019 eine administrative Prävalenz von 4,40 % bei Erwachsenen prognostiziert. Trotzdem zieht der pU die für das Jahr 2016 angegebene Prävalenzrate von 3,98 % heran.

Zu Schritten 2) bis 4)

Unsicherheit zu Anteilen der Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Während im vorigen Dossier im gleichen Anwendungsgebiet [32] rechnerisch nicht berücksichtigt wurde, dass Erwachsene erst ab 4 Migränetagen zur Zielpopulation gehören, ist es korrekt, dass der pU im vorliegenden Dossier entsprechende Anteile veranschlagt. Für die Anteile selbst, die der pU dem Adelphi-Programm entnimmt, liegt jedoch für alle 3 Teilpopulationen eine Unsicherheit vor, da der Quelle [30] keine Angaben zur Rekrutierung der Stichprobe zu entnehmen sind und auch nicht angegeben ist, ob ausschließlich Erwachsene berücksichtigt wurden.

Für die Patientengruppen mit Verordnung von mindestens 1 Prophylaktikum besteht eine zusätzliche Unsicherheit dadurch, dass in der Bestimmung der Anteile – wie auch vom pU adressiert – nicht ausschließlich die vom G-BA genannten Wirkstoffgruppen berücksichtigt wurden. Darüber hinaus ist unklar, ob die Anteile für Patientinnen und Patienten entweder vor oder während einer Prophylaxebehandlung gelten. Falls es sich um Anteile während einer Prophylaxebehandlung handelt, so ist – im Vergleich zu vor einer Prophylaxebehandlung – durch deren mögliche Wirkung von geringeren Anteilen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat auszugehen.

Der vom pU für die Teilpopulationen b und c für die unteren Grenzen veranschlagte Anteil von Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 prophylaktischen Therapielinien. Da dieses Kriterium von den

Definitionen der Teilpopulationen b und c abweicht (siehe Abschnitt 3.1.1), können für sie auch die wahren Anteile der Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat abweichen.

Insgesamt ist daher unklar, inwieweit die Anteile mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat aus dem Adelphi-Programm [30] auf die Ergebnisse aus der Routinedatenanalyse [29] übertragbar sind.

Zu Schritten 2b), 3) und 4)

Überschätzung mangels Ausschluss von Erwachsenen, die auf ein Prophylaktikum ausreichend angesprochen haben

Der pU gibt korrekt für die Teilpopulation a eine mögliche Überschätzung an, da Erwachsene nicht ausgeschlossen wurden, die auf das zuletzt verordnete Prophylaktikum angesprochen haben und dann keiner weiteren Prophylaxe mehr bedürften.

Für die oberen Grenzen der Teilpopulationen b und c sind die vom pU angegebenen Anzahlen der Erwachsenen stärker von der Überschätzung betroffen, da Erwachsene nicht ausgeschlossen wurden, die auf die 2. oder 3. oder 4. Wirkstoffklasse (aus den 4 für die Teilpopulation b genannten Wirkstoffklassen) ausreichend angesprochen haben. Dies führt für diese oberen Grenzen insgesamt zu einer Überschätzung.

Zu Schritt 4a)

Unsicherheit wegen unklarer Herleitung des Anteils mit Verordnung von Valproinsäure

Der pU gibt an, der Anteil von 0,71 % würde sich auf Patientinnen und Patienten beziehen, die im Beobachtungszeitraum (Jahre 2008 bis 2016) bereits Valproinsäure verordnet bekamen. Davon abweichend ist der Routinedatenanalyse [29] zu entnehmen, dass diesem Anteil eine Approximation der Patientinnen und Patienten zugrunde liegt, die alle Wirkstoffgruppen vor dem Jahr 2008 erhalten haben. Der Anteil ist aus 2 Gründen mit Unsicherheit verbunden:

- Es liegen keine weiteren Angaben zur Approximation vor.
- Der Anteil liegt deutlich höher als der Anteil derjenigen Erwachsenen, denen im Beobachtungszeitraum alle der 4 in Schritt 3a aufgeführten Wirkstoffklassen sowie Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (0,03 %) oder alle 6 Wirkstoffklassen (0,01 %) verordnet wurden, obwohl Valproinsäure erst zur Migräneprophylaxe verordnet werden darf, wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln einschließlich Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist [9].

Der Routinedatenanalyse [29] ist zu entnehmen, dass im Beobachtungszeitraum der Anteil der Erwachsenen mit Verordnung der 4 in Schritt 3a aufgeführten Wirkstoffklassen zzgl. Valproinsäure bei 0,02 % liegt.

Zu Schritt 4b)

Potenzielle Überschätzung des Anteils mit potenzieller Kontraindikation gegenüber Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A

Beide vom pU angeführten Anteilswerte (14,3 % und entsprechend 85,7 %) sind der Routinedatenanalyse [29] nicht unmittelbar zu entnehmen. Die Herleitung der Anteilswerte ist somit unklar, sodass sie einerseits mit Unsicherheit behaftet sind. Andererseits sind im Anteilswert 85,7 % nicht nur Patientinnen und Patienten mit Kontraindikation enthalten, sondern – wie auch vom pU adressiert – auch solche, die keiner weiteren Migräneprophylaxe bedürfen. Der Anteil kann somit überschätzt sein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Routinedatenanalyse [29] prognostiziert der pU für den Zeitraum der Jahre 2017 bis 2024 für die administrative Prävalenz der Migräne bei Erwachsenen eine Steigerung von 4,13 % auf 5,06 %.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

Es ist zu beachten, dass sich die Ein- und Ausschlusskriterien der Teilpopulation c für die Nutzenbewertung von denjenigen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation unterscheiden.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Teilpopulationen a bis c die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt benannt:

- Teilpopulation a: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
- Teilpopulation b: Valproinsäure⁷ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A⁸
- Teilpopulation c: BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebens-

⁷ entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

⁸ entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne

qualität gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Für BSC entfällt die Kommentierung in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Galcanezumab [5] sowie von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [33-38] mit Ausnahme von Flunarizin. Der pU berücksichtigt für Flunarizin bei der Bestimmung der Behandlungsdauer ausschließlich die Erhaltungsdosis. Mangels Berücksichtigung der höheren Anfangsdosis [39] ist die vom pU angegebene untere Grenze der Anzahl der Behandlungen pro Jahr unterschätzt. Die obere Grenze kann einerseits aus dem gleichen Grund unterschätzt sein. Andererseits kann sie auch überschätzt sein, da der pU keine Unterbrechung der Behandlung veranschlagt, obwohl die Behandlung mit Flunarizin spätestens nach 6 Monaten beendet werden soll und bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden kann [39].

3.2.2 Verbrauch

Der pU liefert zum Verbrauch je Arzneimittel Angaben auf Basis der empfohlenen Dosis. Zusätzlich liefert der pU für Topiramate und Amitriptylin Angaben auf Basis einer breiteren Dosisspanne (vom pU als zugelassene Dosis bezeichnet). In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die empfohlene Dosis veranschlagt.

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen von Galcanezumab [5] sowie von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien [33-36,38,39] unter Berücksichtigung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie für Valproinsäure [9].

Für die vom pU berechnete Gesamtwirkstoffmenge pro Jahr ist Folgendes zu beachten:

Für Propranolol basiert die vom pU angegebene Spanne auf der üblichen Anfangsdosis. Da gemäß Fachinformation die Dosierung und das Dosierungsintervall individuell ermittelt werden [36], sind die Kosten einer Behandlung mit Propranolol patientenindividuell unterschiedlich.

Für Flunarizin ermittelt der pU die Spanne auf Basis der von ihm angegebenen Behandlungsdauer. Aus den Ausführungen zur Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) folgt, dass auch für die Gesamtwirkstoffmenge pro Jahr die vom pU angegebene untere Grenze überschätzt ist und die obere Grenze sowohl unter- als auch überschätzt sein kann.

Für die anderen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie für Galcanezumab sind die Angaben des pU zur Gesamtwirkstoffmenge pro Jahr plausibel.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe für Galcanezumab (erstmalige Listung: 01.04.2019) sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapien (15.02.2019) wieder.

Für Clostridium botulinum Toxin Typ A veranschlagt der pU die Packung mit 200 Allergan-Einheiten statt der wirtschaftlichsten Packungsgröße (Multipack 3x100 Allergan-Einheiten) und begründet dies damit, dass die Aufsplittung von Packungen über 2 Termine nicht praktikabel ist. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Nicht alle vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich unmittelbar aus den Fachinformationen. Beispielsweise veranschlagt der pU für Amitriptylin 4-mal pro Jahr den Ausschluss von Elektrolytstörungen. Andererseits veranschlagt der pU für Metoprolol, für das die Behandlung der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle bedarf [38], keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr

Für Galcanezumab, Metoprolol und Valproinsäure sind die Angaben des pU nachvollziehbar und plausibel. Für Metoprolol ergibt sich die untere Grenze von 43,00 € aus der Gabe von 1 Tablette zu 100 mg täglich. Wird stattdessen 1 halbe Tablette zu 200 mg gegeben [38], liegt die untere Grenze – wie auch vom pU angemerkt – niedriger.

Für Propranolol legt der pU die in der Fachinformation angegebene übliche Anfangsdosis zugrunde. Davon abweichend sind die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich (siehe Abschnitt 3.2.2).

Für Flunarizin ergibt sich aus den Ausführungen zur Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) und entsprechend zum Verbrauch (siehe Abschnitt 3.2.2), dass die vom pU angegebene untere Grenze unterschätzt ist und die obere Grenze sowohl unter- als auch überschätzt sein kann.

Für Topiramamat basiert die vom pU angegebene Spanne auf einer Tagesdosis von 50 bis 200 mg. Auf Basis der in der Fachinformation [35] empfohlenen Tagesdosis von 100 mg ergeben sich abweichende Kosten.

Für Amitriptylin ist die vom pU angegebene untere Grenze nachvollziehbar und plausibel. Die obere Grenze basiert auf einer Tagesdosis von 100 mg. Auf Basis der in der Fachinformation [33] empfohlenen Tagesdosis von bis zu 75 mg ergibt sich eine niedrigere obere Grenze als vom pU angegeben.

Für Clostridium botulinum Toxin Typ A sind die Angaben des pU in der Größenordnung plausibel, da die Veranschlagung einer Packung mit 200 Allergan-Einheiten statt der wirtschaftlichsten Packungsgröße (Multipack 3x100 Allergan-Einheiten) zu lediglich gering höheren Kosten führt.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Kosten der Behandlung patientenindividuell unterschiedlich sind.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Einerseits ergeben sich nicht alle vom pU veranschlagten Kosten unmittelbar aus den Fachinformationen. Andererseits können Kosten entstehen, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU ist davon auszugehen, dass in der Realität ein Einsatz von Galcanezumab in den Teilpopulationen a und b aus wirtschaftlichen Gründen eher unwahrscheinlich ist. Zudem sei zu erwarten, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten aus der Teilpopulation c mit Galcanezumab behandelt werden wird.

Der Fachinformation von Galcanezumab [5] sind Kontraindikationen zu entnehmen, die der pU nicht adressiert.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind für die Teilpopulation a und die unteren Grenzen der Teilpopulationen b und c mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben des pU sind für die oberen Grenzen der Teilpopulationen b und c überschätzt.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sind für Galcanezumab, Metoprolol und Valproinsäure nachvollziehbar und plausibel. Für Propranolol sind sie – abweichend von den Angaben des pU – patientenindividuell unterschiedlich. Für Flunarizin ist die vom pU angegebene untere Grenze unterschätzt; die obere Grenze kann von der Angabe des pU abweichen. Für Topiramidat ergeben sich bei Veranschlagung der empfohlenen Tagesdosis Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr, die von den vom pU angegebenen abweichen. Für Amitriptylin ist die untere Grenze nachvollziehbar und plausibel; bei Veranschlagung der empfohlenen Tagesdosis ergibt sich eine niedrigere obere

Grenze als vom pU angegeben. Für Clostridium botulinum Toxin Typ A sind die Angaben des pU in der Größenordnung plausibel.

Einerseits ergeben sich nicht alle vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unmittelbar aus den Fachinformationen. Andererseits können Kosten entstehen, die der pU nicht veranschlagt.

Für BSC sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Diese Angabe ist plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Galcanezumab ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: 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

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

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Galcanezumab	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, davon	keine Angabe	-
	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 (Teilpopulation a)	1 428 352– 1 444 837	<u>Teilpopulation a und untere Grenzen zu den Teilpopulationen b und c</u> Es liegt eine Unsicherheit aus folgenden maßgeblichen Gründen vor: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unsicherheit zu Anteilen der Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, da sich die Anteile auf abweichende Populationen beziehen ▪ Überschätzung mangels Ausschluss von Erwachsenen, die auf das zuletzt verordnete Prophylaktikum angesprochen haben
	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 (Teilpopulation b)	1442– 90 790	<u>Obere Grenzen zu den Teilpopulationen b und c</u> Es liegt eine Überschätzung aus folgenden maßgeblichen Gründen vor: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Überschätzung mangels Ausschluss von Erwachsenen, die auf die 2. oder 3. oder 4. Wirkstoffklasse ausreichend angesprochen haben ▪ ausschließlich Teilpopulation c betreffend: potenzielle Überschätzung des Anteils mit potenzieller Kontraindikation gegenüber Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A, da in diesem Anteil auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die keiner weiteren Migräneprophylaxe bedürfen
	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 (Teilpopulation c) ^e	14 623– 77 807	

a: Angaben des pU

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 Teilpopulation b 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: Es ist zu beachten, dass sich die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Teilpopulation für die Nutzenbewertung von denjenigen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in dieser Teilpopulation unterscheiden.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Galcanezumab	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat	7 652,32	Die Angabe ist nachvollziehbar und plausibel.
Metoprolol		43,00–61,14	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Die untere Grenze kann niedriger liegen, wenn halbe Tabletten zu 200 mg eingenommen werden. ^b
Propranolol		126,20–187,30	Abweichend von den Angaben des pU sind die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich. ^b
Flunarizin		26,41–123,40	Die untere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten ist unterschätzt. Die obere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten kann sowohl unter- als auch überschätzt sein. ^b
Topiramate		162,83–491,58	Die angegebene Spanne basiert auf einer Tagesdosis von 50 bis 200 mg. Auf Basis der in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von 100 mg ergeben sich abweichende Kosten.
Amitriptylin		73,37–129,51	Die untere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten ist nachvollziehbar und plausibel. Die obere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten basiert auf einer Tagesdosis von 100 mg. Auf Basis der in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von bis zu 75 mg ergibt sich eine niedrigere obere Grenze der Arzneimittelkosten als vom pU angegeben. ^b
Valproinsäure ^c		318,31–465,62	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. ^b
Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d		3290,04	Der pU veranschlagt nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße. Jedoch ist wegen lediglich geringer Kostenunterschiede die Angabe in der Größenordnung plausibel.
Best supportive Care		patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe ist plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten für Wirkstoffe Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
- b: In einigen Fällen ergeben sich nicht alle vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unmittelbar aus den Fachinformationen. In einigen Fällen können Kosten entstehen, die der pU nicht veranschlagt.
- 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
- GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

klinisch notwendig sein sollte, könnte danach die Anwendung von Galcanezumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

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

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults; report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1337-1345.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211.
5. Lilly. Emgality: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 03.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Diener HC, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: S1-Leitlinie; AWMF-Registernummer: 030/057 [online]. 01.2018 [Zugriff: 19.12.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057l_S1_Migraene-Therapie_2018-04_1.pdf.
7. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(Suppl 2): S1-S59.
8. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review); report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6): 754-762.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 26.03.2019 [Zugriff: 21.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-524/AM-RL-VI-Off-label-2019-03-26.pdf>.
10. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16(1): 86-92.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.

12. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine [online]. 24.01.2007 [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
13. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition; a guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32(1): 6-38.
14. Gaul C, Bromstrup J, Fritsche G, Diener HC, Katsarava Z. Evaluating integrated headache care: a one-year follow-up observational study in patients treated at the Essen Headache Centre. *BMC Neurol* 2011; 11: 124.
15. Jacob L, Kostev K. Prescription patterns and the cost of migraine treatments in German general and neurological practices. *Pain Pract* 2017; 17(6): 747-752.
16. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 2009; 49(1): 79-89.
17. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany: the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010; 30(2): 207-213.
18. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2008; 28(5): 484-495.
19. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976. URL: <https://ia800306.us.archive.org/35/items/ecdeuassessmentm1933guyw/ecdeuassessmentm1933guyw.pdf>.
20. Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, Lee J et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache* 2012; 52(3): 409-421.
21. Cole JC, Lin P, Rupnow MF. Validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v. 2.1) for patients undergoing prophylactic migraine treatment. *Qual Life Res* 2007; 16(7): 1231-1237.
22. Haywood KL, Mars TS, Potter R, Patel S, Matharu M, Underwood M. Assessing the impact of headaches and the outcomes of treatment: a systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs). *Cephalalgia* 2018; 38(7): 1374-1386.
23. Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ et al. Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). *Headache* 2000; 40(3): 204-215.

24. Rendas-Baum R, Bloudek LM, Maglinte GA, Varon SF. The psychometric properties of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients. *Qual Life Res* 2013; 22(5): 1123-1133.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (Psoriasis Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-14 [online]. 30.05.2018 (IQWiG-Berichte; Band 631). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-14_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
26. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 954-976.
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 02.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=4C27FFADF7CD5A1CCBB0FF3ED118BD37.InternetLive1.
28. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. [Zugriff: 08.2018]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&a=18,65&g>.
29. Team Gesundheit. Epidemiology, clinical characteristics of and current utilization patterns in patients with migraine and cluster headache in Germany: Studienbericht. 2019.
30. Adelphi Real World. Migraine VI DSP: treatment dashboard. 2018.
31. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitgliederstatistik KM6; Stichtag 1. Juli 2018 [online]. 20.08.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2018.xlsx.
32. Novartis Pharma. Erenumab (Aimovig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat; zweckmäßige Vergleichstherapie; Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Kosten der Therapie für die GKV; Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 22.10.2018 [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf.
33. AbZ-Pharma. Amitriptylin-CT Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Allergan. Botox 50/100/200 Allergan-Einheiten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Heumann. Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

36. Mibe Arzneimittel. Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. TAD Pharma. Valpro TAD chrono 300 mg/- chrono 500 mg: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Wörwag Pharma. Metoprogamma: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Acis Arzneimittel. Flunarizin acis: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergebnisse (Fragestellung 3)

A.1 – Abbildungen der Metaanalysen (Fragestellung 3)

Galcanezumab+BSC vs. Placebo+BSC
Migränetage/Monat, Reduktion um $\geq 50\%$, gemittelt über den Behandlungszeitraum
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

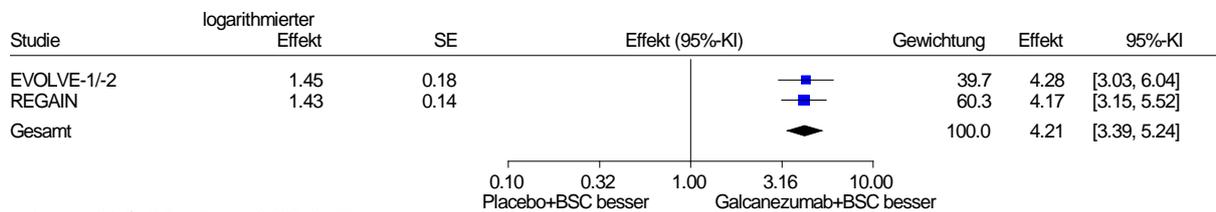


Abbildung 1: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat); $\geq 50\%$ Reduktion im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über die Behandlungsphase (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3)

Galcanezumab+BSC vs. Placebo+BSC
Migränestunden/Monat
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

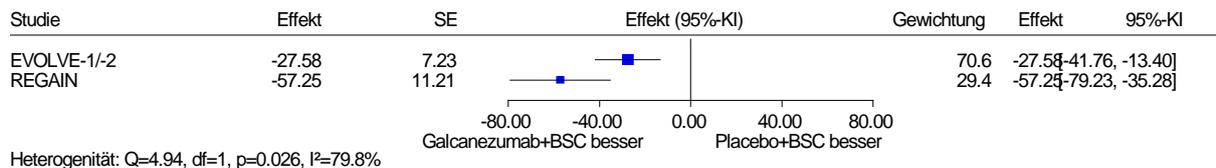


Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Symptomatik (Migränestunden/Monat); Änderung seit Baselinephase; gemittelt über die Behandlungsphase (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3)

Galcanezumab+BSC vs. Placebo+BSC
Schwere der Erkrankung (PGI-S)
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

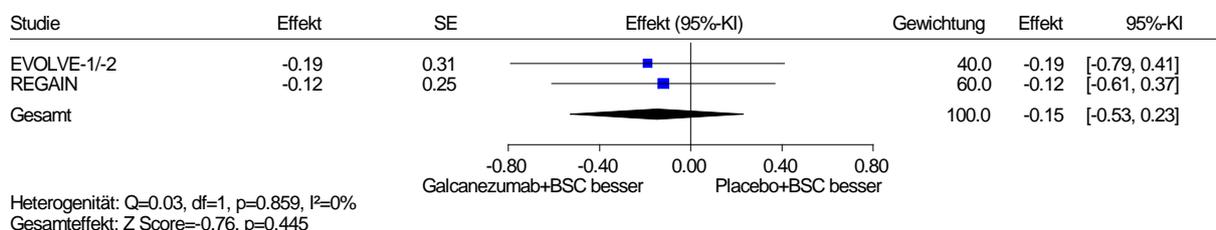
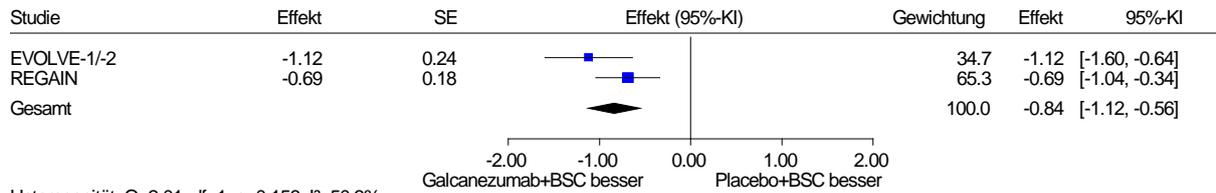


Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Schwere der Erkrankung (PGI-S); Änderung seit Studienbeginn; EVOLVE-1/-2: gemittelt über die Monate 4–6; REGAIN: in Monat 3

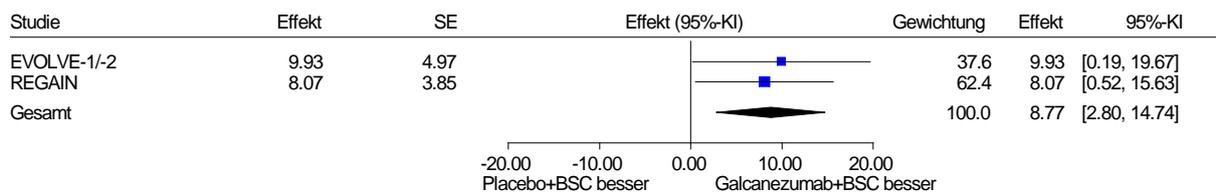
Galcanezumab+BSC vs. Placebo+BSC
Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I)
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.01$, $df=1$, $p=0.156$, $I^2=50.3\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-5.82$, $p<0.001$

Abbildung 4: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesundheitszustand – Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-I); Werte gemittelt über die Behandlungsphase (EVOLVE-1/-2: Monate 1–6; REGAIN: Monate 1–3)

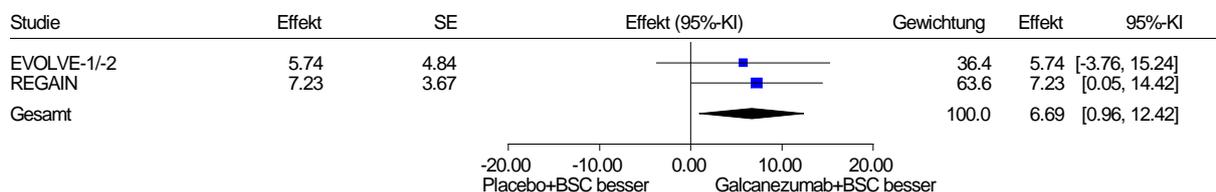
Galcanezumab+BSC vs. Placebo+BSC
MSQ - Role Function-Restrictive Domain
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$, $p=0.767$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.88$, $p=0.004$

Abbildung 5: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ – Role Function-Restrictive Domain); Änderung seit Studienbeginn; EVOLVE-1/-2: gemittelt über die Monate 4–6; REGAIN: in Monat 3

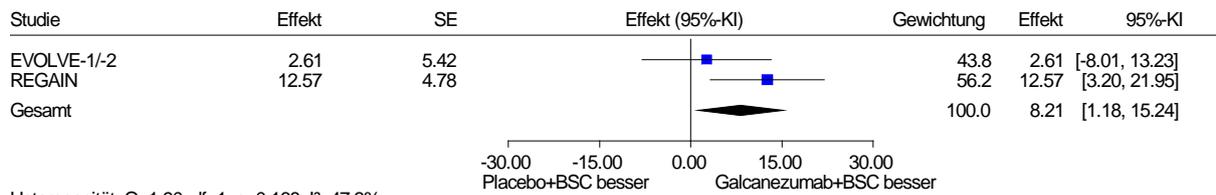
Galcanezumab+BSC vs. Placebo+BSC
MSQ - Role Function-Preventive Domain
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.06$, $df=1$, $p=0.806$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.29$, $p=0.022$

Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ – Role Function-Preventive Domain); Änderung seit Studienbeginn; EVOLVE-1/-2: gemittelt über die Monate 4–6; REGAIN: in Monat 3

Galcanezumab+BSC vs. Placebo+BSC
MSQ - Emotional Function Domain
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.90$, $df=1$, $p=0.168$, $I^2=47.3\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.29$, $p=0.022$

Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQ – Emotional Function Domain); Änderung seit Studienbeginn; EVOLVE-1/-2: gemittelt über die Monate 4–6; REGAIN: in Monat 3

A.2 – Nebenwirkungen (Fragestellung 3)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs Ereignisse für SOCs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC, Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 (IPD-Metaanalyse)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Galcanezumab + BSC N = 34	Placebo + BSC N = 38
Gesamtrate UEs	29 (85,3)	28 (73,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (35,3)	4 (10,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (35,3)	11 (28,9)
Schmerzen an der Injektionsstelle	4 (11,8)	7 (18,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (47,1)	13 (34,2)
Nasopharyngitis	3 (8,8)	4 (10,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (14,7)	6 (15,8)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (8,8)	6 (15,8)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; IPD: individuelle Patientendaten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Galcanezumab + BSC vs. Placebo + BSC, Studie REGAIN

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Galcanezumab + BSC N = 36	Placebo + BSC N = 110
Gesamtrate UEs	25 (69,4)	58 (52,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (11,1)	8 (7,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (27,8)	14 (12,7)
Schmerzen an der Injektionsstelle	7 (19,4)	7 (6,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (13,9)	17 (15,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (13,9)	12 (10,9)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (13,9)	14 (12,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (13,9)	4 (3,6)
<p>a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?