



IQWiG-Berichte – Nr. 812

# **Galcanezumab (Migräne) –**

## **2. Addendum zum Auftrag A19-28**

### **Addendum**

Auftrag: G19-14  
Version: 1.0  
Stand: 03.09.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Galcaezumab (Migräne) – 2. Addendum zum Auftrag A19-28

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

27.08.2019

**Interne Auftragsnummer:**

G19-14

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Stefan Kobza
- Judith Gibbert
- Sarah Mostardt

**Schlagwörter:** Galcanzumab, Migräne, Epidemiologie

**Keywords:** Galcanzumab, Migraine Disorders, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Definition der Teilpopulationen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Bewertung .....</b>	<b>3</b>
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>7</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV .....	2
Tabelle 2: Plausibilität der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV .....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GNT-HIS	German National Telephone Health Interview Survey 2004
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M2Q	mindestens 2 Quartale

## **1 Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.08.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-28 (Galcanezumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt. Dabei soll eine Bewertung und Einschätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“ unter Berücksichtigung der durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen und Angaben im Dossier sowie der Angaben zu den Patientenzahlen aller bis dato veröffentlichten Nutzenbewertungen inklusive der in den entsprechenden Dossiers gemachten Angaben im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beschließt der G-BA.

## 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### 2.1 Definition der Teilpopulationen

Die Zielpopulation des Anwendungsgebiets von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab (Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat) [2-4] wurde vom G-BA wie folgt unterteilt:

- 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<sup>1</sup>
- 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, Valproinsäure<sup>2</sup>, Clostridium botulinum Toxin Typ A<sup>3</sup>

### 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation

In den bisherigen Dossiers im Anwendungsgebiet (Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat) wurden die in Tabelle 1 angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV ausgewiesen.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV

Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV laut Dossier (Modul 3 A) zu		
	Erenumab [5]	Galcanezumab [6]	Fremanezumab [7]
Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, davon			
Teilpopulation a	2 363 151–2 454 216	1 428 352–1 444 837	6 419 050–6 782 392
Teilpopulation b	10 422–10 824	1442–90 790	28 541–30 156
Teilpopulation c	14 300–14 851	14 623–77 807	38 919–41 122
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

<sup>1</sup> Alle 4 Wirkstoffklassen (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation b unterfallen.

<sup>2</sup> entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

<sup>3</sup> entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne



Die vom jeweiligen pU vorgenommene Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation ist in den zugehörigen Dossierbewertungen [1,8,9] beschrieben.

### **2.3 Bewertung**

Die in den Dossiers angegebenen Anzahlen der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV weichen deutlich voneinander ab (vgl. Tabelle 1). Im Folgenden werden die maßgeblichen Unterschiede erläutert und Einschätzungen dazu abgegeben, welche der Anzahlen je Teilpopulation plausibler erscheinen.

Die im Dossier zu Fremanezumab [7] angegebenen Anzahlen erscheinen insgesamt weniger plausibel als die in den Dossiers zu Erenumab [5] und Galcanezumab [6] angegebenen Anzahlen. Dies liegt darin begründet, dass im Dossier zu Fremanezumab auch Patientinnen und Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat (57 %) sowie ein (unbekannter) Anteil ohne bestätigte Diagnose einer Migräne eingeschlossen wurde. Grundlage zur Erhebung der Prävalenz waren Angaben von Erwachsenen, die im Jahr 2004 an einer telefonischen Umfrage (German National Telephone Health Interview Survey 2004 [GNT-HIS]) teilnahmen [10] oder deren Daten zwischen den Jahren 2002 und 2006 mittels Face-to-Face-Befragungen erhoben wurden [11]. Darüber hinaus wurden für die Teilpopulationen die Anteilswerte aus dem Dossier zu Erenumab übertragen, die sich jedoch auf eine zahlenmäßig wesentlich geringere Population mit enger gefassten, spezifischeren Diagnosekriterien beziehen [9]. Die im Dossier zu Fremanezumab angegebenen Anzahlen erscheinen somit insgesamt weniger plausibel und werden daher im Folgenden nicht weiter adressiert.

Stattdessen werden ausschließlich die Angaben zu den Anzahlen in den Dossiers zu Erenumab und Galcanezumab verglichen. Die Angaben zur Prävalenz in diesen Dossiers basieren auf Analysen von unterschiedlichen GKV-Routinedaten [5,6]. Die dabei identifizierten Patientinnen und Patienten mussten in beiden Analysen den Diagnosecode G43.- (Migräne) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) innerhalb eines Jahres in mindestens 2 Quartalen (M2Q) im ambulanten Bereich oder als mindestens 1 Haupt- oder Nebendiagnose im stationären Bereich aufweisen. Die entsprechenden Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV liegen in einer ähnlichen Größenordnung (Dossier zu Erenumab: 2 300 455; Dossier zu Galcanezumab [eigene Berechnung bei einem geschätzten aus dem gleichen Dossier entnommenen GKV-Anteil von 87,74 %]: 2 434 045). Die Abweichungen zwischen den Anzahlen je Teilpopulation sind somit weniger auf die Unterschiedlichkeit der Datenquellen für die Bestimmung der Migräneprevalenz zurückzuführen, sondern viel mehr auf die unterschiedlichen Operationalisierungen, die den Teilpopulationen zugrunde liegen.

#### **Teilpopulation a**

Die Unterschiede liegen maßgeblich darin begründet, dass im Dossier zu Erenumab die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat nicht

berücksichtigt wurde [8]. Im Dossier zu Galcanezumab wurde diese Einschränkung berücksichtigt [1], sodass die darin für die Teilpopulation a angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten plausibler erscheint.

### **Teilpopulation b**

#### ***Untere Grenze***

Der Unterschied liegt vermutlich darin begründet, dass im Dossier zu Erenumab für die untere Grenze keine Einschränkung auf die Verordnung von exakt den 4 vom G-BA genannten Wirkstoffklassen erfolgte (stattdessen beliebige 4, die außerdem nicht auf die vom G-BA genannten Wirkstoffklassen beschränkt sind) [8]. Im Gegensatz dazu wurde diese Einschränkung im Dossier zu Galcanezumab berücksichtigt [1]. Aus diesen Gründen erscheint die im Dossier zu Galcanezumab für die Teilpopulation b angegebene untere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten plausibler.

#### ***Obere Grenze***

Der Unterschied liegt maßgeblich darin begründet, dass im Dossier zu Galcanezumab für die obere Grenze die Verordnung von lediglich mindestens 2 (statt 4) Prophylaktika veranschlagt wurde. Unter der Annahme, dass der überwiegende Anteil der dadurch eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf die 2. oder 3. oder 4. Wirkstoffklasse ausreichend angesprochen hat (und somit nicht zur Teilpopulation b zu zählen ist) [1], erscheint die im Dossier zu Erenumab angegebene obere Grenze plausibler, da darin zumindest 4 Wirkstoffe berücksichtigt wurden [8]. Zwar wurden im Dossier zu Erenumab auch für die Teilpopulationen b und c Patientinnen und Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat nicht ausgeschlossen. Jedoch ist zu beachten, dass in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 bzw. 5 Prophylaktika behandelt waren, um der Teilpopulation b bzw. c zugeordnet zu werden. Daher kann angenommen werden, dass es sich dabei um entsprechend schwerer betroffene Patientinnen und Patienten handelt, die regelhaft unter mindestens 4 Migränetagen pro Monat leiden.

### **Teilpopulation c**

#### ***Untere Grenze***

Im Dossier zu Erenumab wurden für die untere Grenze 6 Wirkstoffe berücksichtigt (wenn auch nicht *exakt* die 6 vom G-BA genannten, sondern beliebige 6, die außerdem nicht auf die vom G-BA genannten Wirkstoffklassen beschränkt sind [8]). Im Dossier zu Galcanezumab wurde für die untere Grenze ein (in der Größenordnung ähnlicher) Anteil mit Verordnung von Valproinsäure veranschlagt, der jedoch lediglich eine Schätzung ohne Angaben zur Methodik oder Berechnung darstellt [1]. Auf dieser Basis erscheint keine der angegebenen unteren Grenzen plausibler als die jeweils andere.

#### ***Obere Grenze***

Im Dossier zu Erenumab wurden für die obere Grenze – wie für die untere (s. o.) – 6 Wirkstoffe berücksichtigt [8]. Im Dossier zu Galcanezumab wurde für die obere Grenze zunächst lediglich

die Verordnung von mindestens 2 Prophylaktika – wie für die Teilpopulation b (s. o.) – veranschlagt, woraus eine Überschätzung resultiert. Auf dieser Basis wurde ein Anteil von Patientinnen und Patienten mit Kontraindikation gegenüber Valproinsäure und Botox veranschlagt, der potenziell ebenfalls überschätzt ist [1]. Daher erscheint die im Dossier zu Erenumab angegebene obere Grenze plausibler als die im Dossier zu Galcanezumab angegebene. Es kann angenommen werden, dass der im Dossier zu Erenumab fehlende Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat für die Teilpopulation c zu vernachlässigen ist (vgl. Ausführungen zur oberen Grenze für die Teilpopulation b).

### **Berücksichtigung von Unsicherheiten**

Es ist zu beachten, dass die in Tabelle 1 angegebenen Anzahlen teilweise – wie in den zugehörigen Dossierbewertungen beschrieben [1,8,9] – mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies gilt insbesondere für die Teilpopulationen b und c, sodass auch die zugehörigen Einschätzungen zur Plausibilität mit Unsicherheit behaftet sind.

### **2.4 Zusammenfassung**

Die folgende Tabelle 2 zeigt die zusammenfassenden Einschätzungen dazu, welche Anzahlen der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation aus den bisherigen Dossiers im Anwendungsgebiet (Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat) am plausibelsten erscheinen (jeweils **fett** markiert).

Tabelle 2: Plausibilität der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation innerhalb der GKV

Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV laut Dossier (Modul 3 A) zu <sup>a</sup>			Kommentar <sup>b</sup>
	Erenumab [5]	Galcanezumab [6]	Fremanezumab [7]	
Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, davon				
Teilpopulation a <sup>c</sup>	2 363 151– 2 454 216	<b>1 428 352– 1 444 837</b>	6 419 050– 6 782 392	Die <b>fett</b> markierte Spanne (aus dem Dossier zu Galcanezumab) erscheint plausibler, da darin die Einschränkung auf mindestens 4 Migränetage pro Monat berücksichtigt wurde.
Teilpopulation b <sup>d</sup>	10 422– <b>10 824</b>	<b>1442</b> –90 790	28 541–30 156	Die <b>fett</b> markierte untere Grenze (aus dem Dossier zu Galcanezumab) erscheint plausibler, da darin die Einschränkung auf exakt die 4 vom G-BA genannten Wirkstoffklassen berücksichtigt wurde. Die <b>fett</b> markierte obere Grenze (aus dem Dossier zu Erenumab) erscheint plausibler <sup>e</sup> , da darin zumindest 4 Wirkstoffe berücksichtigt wurden.
Teilpopulation c <sup>f</sup>	<b>14 300–14 851</b>	<b>14 623</b> –77 807	38 919–41 122	Den <b>fett</b> markierten unteren Grenzen liegen in der Größenordnung ähnliche Anteile zugrunde. Keine von beiden Grenzen erscheint plausibler. Die <b>fett</b> markierte obere Grenze (aus dem Dossier zu Erenumab) erscheint plausibler <sup>e</sup> , da darin zumindest 6 Wirkstoffe berücksichtigt wurden.
<p>a: Je Teilpopulation sind die am plausibelsten erscheinenden Angaben zur unteren und oberen Grenze <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Die im Dossier zu Fremanezumab angegebenen Anzahlen erscheinen insgesamt weniger plausibel als die in den Dossiers zu Erenumab und Galcanezumab angegebenen Anzahlen. Aufgrund der in den Dossierbewertungen [1,8,9] beschriebenen Unsicherheiten sind insbesondere für die Teilpopulationen b und c die Einschätzungen zur Plausibilität mit Unsicherheit behaftet.</p> <p>c: 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</p> <p>d: Patientinnen und Patienten, die auf alle der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin</p> <p>e: Zwar wurden im Dossier zu Erenumab auch für die Teilpopulationen b und c Patientinnen und Patienten mit weniger als 4 Migränetagen pro Monat nicht ausgeschlossen. Jedoch ist zu beachten, dass in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 bzw. 5 Prophylaktika behandelt waren, um der Teilpopulation b bzw. c zugeordnet zu werden. Daher kann angenommen werden, dass es sich dabei um entsprechend schwerer betroffene Patientinnen und Patienten handelt, die regelhaft unter mindestens 4 Migränetagen pro Monat leiden.</p> <p>f: 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, Clostridium botulinum Toxin Typ A</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe</p>				

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-28 [online]. 27.06.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 787). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-28\\_Galcanezumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-28_Galcanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Novartis Pharma. Aimovig 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Lilly. Emgality: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 03.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. TEVA. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 28.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Novartis Pharma. Erenumab (Aimovig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat; Modul 3 A; 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: 29.08.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22\\_Modul3A\\_Erenumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf).
6. Lilly Deutschland. Galcanezumab (Emgality): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Migräne-Prophylaxe; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 01.04.2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01\\_Modul3A\\_Galcanezumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01_Modul3A_Galcanezumab.pdf).
7. Teva. Fremanezumab (AJOVY): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 15.05.2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3084/2019-05-15\\_Modul3\\_Fremanezumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3084/2019-05-15_Modul3_Fremanezumab.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-71 [online]. 30.01.2019 [Zugriff: 06.02.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 717). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-71\\_Erenumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-71_Erenumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremanezumab (Migräne): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-44 [online]. 13.08.2019 [Zugriff: 15.08.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 802). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-44\\_Fremanezumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-44_Fremanezumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
10. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 2009; 49(1): 79-89.
11. Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M, Meisinger C, Ladwig KH, Evers S et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia* 2009; 29(1): 48-57.