



## (20880) EMGALITY, Eli Lilly (Suisse) SA

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

EMGALITY wurde von Swissmedic per 29. März 2019 mit folgender Indikation zugelassen:  
*„Prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen, sofern diese indiziert ist.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus:

Galcanezumab ist ein biotechnologisch hergestellter humanisierter monoklonaler IgG4 Antikörper und gehört in die Stoffklasse der CGRP (Calcitonin-Gen-abhängige Peptide) Inhibitoren. Er bindet an CGRP und hemmt deren biologische Aktivität, ohne den CGRP-Rezeptor zu blockieren. Erhöhte CGRP-Konzentrationen im Blut wurden mit Migräne in Zusammenhang gebracht. Zudem können CGRP-Infusionen bei manchen Personen mit Migräne in der Vorgeschichte einen Migräne-ähnlichen Anfall auslösen. CGRP ist ein gefässerweiterndes und entzündungsförderndes Neuropeptid.

Bisher in dieser Indikation eingesetzte Arzneimitteltherapien (Standardtherapie):

Bei der Behandlung von Migräne wird zwischen akuten und prophylaktischen Therapien unterschieden. Zur Migräneprophylaxe werden bisher Betablocker, Kalziumantagonisten, Antidepressiva und Antiepileptika eingesetzt.

Als zweite Linie nach Versagen von zwei zugelassenen Standardtherapien wird seit 01.12.2018 Aimovig (Erenumab) durch die OKP limitiert vergütet. Erenumab ist ein weiterer Vertreter aus der Stoffklasse der CGRP Inhibitoren. Aimovig wurde mit Auflagen befristet für zwei Jahre in die SL aufgenommen.

#### Studien 1 – Publikationen

**Stauffer VL et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018 Sep 1;75(9):1080-1088.**

**Skljarevski V et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018 Jul;38(8):1442-1454.**

In diesen randomisierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, multinationalen, Placebo-kontrollierten Phase III Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden Patienten zwischen 18 und 65 Jahren, bei welchen die Diagnose der Migräne, nach IHS ICHD-3 Beta Richtlinien 1.1 und 1.2, gestellt wurde und die seit mindestens einem Jahr Kopfschmerzen assoziiert mit Migräne hatten eingeschlossen. Die Migräne musste sich vor dem 50. Lebensjahr manifestiert haben. Die Patienten mussten folgende Krankheitssymptome (episodische Migräne, EM) aufweisen: Mindestens 2 Migräneepisoden pro Monat und mindestens 4-14 Kopfschmerztag (Mindestdauer: 30 Minuten) pro Monat im Durchschnitt in den letzten drei Monaten. Die Screening-Phase wies eine Dauer von 3-45 Tagen auf, die Baseline-Phase 30-40 Tagen die doppelblinde Behandlungsphase 6 Monate und die Follow-up-Phase eine solche von mindestens 4 Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Während der Behandlungsphase wurde den Patienten jeweils 120mg, 240mg oder Placebo einmal monatlich s.c. verabreicht. Die Patienten wurden 1:1 Galcanezumab (GMB) vs. Placebo zugeteilt. In der EVOLVE-1 Studie erhielten

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



858 Patienten  $\geq 1$  Dosis der Studienmedikation und in der EVOLVE-2 Studie 915 Patienten (ITT Population: intention-to-treat). Die in die Studien eingeschlossenen Patienten waren überwiegend weiblich und weiss, mit einem mittleren Alter von 41 Jahren und einer Migränehistorie von 20-21 Jahren.

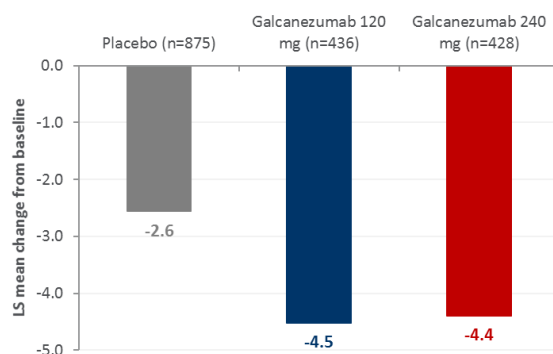
Als primärer Endpunkt der Studien wurde die Veränderung der Anzahl Migränetage (migraine headache day, MHDs) pro Monat vs. Baseline untersucht. In der EVOLVE-1 Studie betrug die mittlere Veränderung nach 6 Monaten Behandlung (LS mean, least-squares mean) der Anzahl Migränetage pro Monat gegenüber Placebo unter Galcanezumab 120mg -1.8 Tage (SD 0.3) und unter Galcanezumab 240mg -1.8 Tage (SD 0.3). Die detaillierten Ergebnisse sind in folgender Tabelle dargestellt:

<b>Migränetage pro Monat EVOLVE-1</b>				
	<b>Baseline (SD)</b>	<b>Mittlere Veränderung</b>	<b>Unterschied zu Placebo (95%-KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Placebo (n=425)</b>	9.1 (3.0)	-2.8		
<b>GMB 120mg (n=210)</b>	9.2 (3.1)	-4.7	-1.9 (-2.5 bis -1.4)	<0.001
<b>GMB 240mg (n=208)</b>	9.1 (2.9)	-4.6	-1.8 (-2.3 bis -1.2)	<0.001

In der EVOLVE-2 Studie betrug die mittlere Veränderung nach 6 Monaten Behandlung der Anzahl Migränetage pro Monat gegenüber Placebo unter Galcanezumab 120mg -2.02 (SD 0.27) und unter Galcanezumab 240mg -1.9 (SD 0.27). Die detaillierten Ergebnisse sind in folgender Tabelle dargestellt:

<b>Migränetage pro Monat EVOLVE-2</b>				
	<b>Baseline (SD)</b>	<b>Mittlere Veränderung</b>	<b>Unterschied zu Placebo (95%-KI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Placebo (n=461)</b>	9.2 (3.0)	-2.3		
<b>GMB 120mg (n=231)</b>	9.07 (2.9)	-4.3	-2.02 (-2.6 bis -1.5)	<0.001
<b>GMB 240mg (n=223)</b>	9.06 (2.9)	-4.2	-1.9 (-2.4 bis -1.4)	<0.001

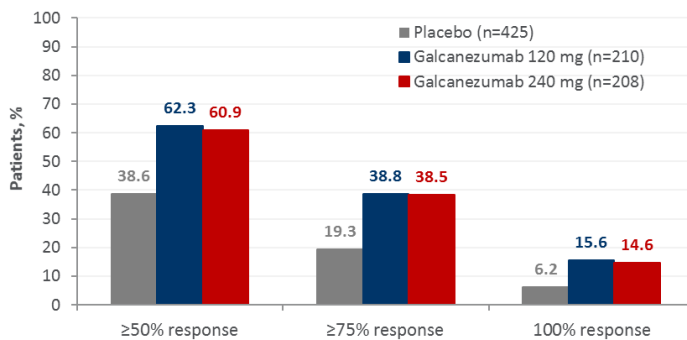
In nachfolgender Grafik ist die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Anzahl der Migränetage pro Monat bei Patienten mit EM unter Galcanezumab oder Placebo (kombinierter Datensatz der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2; ITT Population;  $p < 0.001$ ) dargestellt:



Als sekundäre Endpunkte der Studien wurden u.a. der mittlere Anteil der Patienten mit einer Reduktion von  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  und  $100\%$  der Migränetage pro Monat über die gesamte doppelblinde Therapiephase im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Der mittlere Anteil der Patienten mit  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  und  $100\%$  Reduktion der Migränetage pro Monat gegenüber Baseline war während der doppelblinden Therapie unter Galcanezumab 120 mg und 240 mg statistisch signifikant grösser im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ ). Die detaillierten Resultate aus den Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 sind in folgender Tabelle dargestellt:

	≥50% Reduktion	≥75% Reduktion	100% Reduktion
<b>EVOLVE-1</b>			
<b>120mg</b>	62.3% OR=2.6 (95%-KI: 2.0-3.4)	38.8% OR=2.7 (95%-KI: 2.0-3.5)	15.6% OR=2.8 (95%-KI: 2.0-4.0)
<b>240mg</b>	60.9% OR=2.5 (95%-KI: 1.9-3.2)	38.5% OR=2.6 (95%-KI: 2.0-3.4)	14.6% OR=2.6 (95%-KI: 1.8-3.7)
<b>Placebo</b>	38.6%	19.3%	6.2%
<b>EVOLVE-2</b>			
<b>120mg</b>	59.3% (95%-KI: 55-64)	33.5% (95%-KI: 29-38)	11.5% (95%-KI: 9-15)
<b>240mg</b>	56.5% (95%-KI: 52-61)	34.3% (95%-KI: 30-39)	13.8% (95%-KI: 11-17)
<b>Placebo</b>	36% (95%-KI: 33-39)	17.8% (95%-KI: 15-21)	5.7% (95%-KI: 4.4-7.3)

Folgende Abbildung zeigt die Resultate des kombinierten Datensatzes der Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase von 6 Monaten vs. Baseline (p<0,001).



## Studie 2

**Detke HC et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018 Dec 11;91(24): e2211-e2221.**

In dieser randomisierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, multinationalen, placebokontrollierten Phase III Studie wurden Patienten zwischen 18 und 65 Jahren, bei welchen die Diagnose der chronischen Migräne (CM), nach IHS ICHD-3 Beta Richtlinien 1.3, während mindestens 3 Monaten gestellt wurde eingeschlossen. Die Patienten mussten folgende Krankheitssymptome der CM aufweisen:

- mindestens 15 oder mehr Tage pro Monat Kopfschmerzen während mindestens 3 Monaten
- mindestens 8 Tage im Monat Kopfschmerzen, die Eigenschaften von Migräne-Kopfschmerzen aufweisen
- Migränebeginn vor dem 50. Lebensjahr

Die Screening-Phase wies eine Dauer von 3-45 Tagen auf, die Baseline-Phase 30-40 Tagen die doppelblinde Behandlungsphase 3 Monate und die Follow-up-Phase eine solche von mindestens 9 Monaten nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Während der Behandlungsphase wurde den Patienten jeweils 120mg, 240mg oder Placebo einmal monatlich s.c. verabreicht. Die Patienten wurden 1:1 Galcanezumab (GMB) vs. Placebo zugeteilt. In der REGAIN Studie erhielten 915 Patienten ≥1 Dosis der Studienmedikation (ITT Population: intention-to-treat). Die in die Studien eingeschlossenen Patienten waren überwiegend weiblich und weiss, mit einem mittleren Alter von 41 Jahren und einer Migränehistorie von 20-21 Jahren.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die mittlere Veränderung gegenüber Baseline von Migränetagen pro Monat über die gesamte doppelblinde Therapiephase von 3 Monaten ausgewertet. Galcanezumab war Placebo bei der Reduktion der Migränetage vs. Baseline signifikant überlegen. Die detaillierten Resultate sind in folgender Tabelle dargestellt:

Migränetage pro Monat REGAIN				
	Baseline (SD)	Mittlere Veränderung	Unterschied zu Placebo (95%-KI)	p-Wert
Placebo (n=558)	19.6 (4.6)	-2.7 (0.4)		
GMB 120mg (n=278)	19.4 (4.3)	-4.8 (0.4)	-2.1 (-2.9 bis -1.3)	<0.001
GMB 240mg (n=277)	19.2 (4.6)	-4.6 (0.4)	-1.9 (-2.7 bis -1.1)	<0.001

Als sekundäre Endpunkte der Studie wurde u.a. der mittlere Anteil der Patienten mit einer Reduktion von  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  und  $100\%$  der Migränetage pro Monat über die gesamte doppelblinde Therapiephase im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Die  $50\%$  Reduktionsrate der Migränetage pro Monat war bei  $120\text{mg}$  und bei  $240\text{mg}$  Galcanezumab Placebo signifikant überlegen. Die  $75\%$  Reduktionsrate der Migränetage pro Monat war lediglich mit der  $240\text{mg}$  Dosierung von Galcanezumab Placebo signifikant überlegen. Bei der  $100\%$  Reduktionsrate der Migränetage pro Monat konnte keine Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber Placebo gezeigt werden. Die detaillierten Resultate sind in folgender Tabelle dargestellt:

	$\geq 50\%$ Reduktion	$\geq 75\%$ Reduktion	$100\%$ Reduktion
<b>REGAIN</b>			
<b>120mg</b>	27.6% OR=2.1 (95%-KI: 1.6-2.8) p-Wert= $<0.001$	7% OR=1.6 (95%-KI: 1.0-2.5) p-Wert=0.031	0.7% OR=1.4 (95%-KI: 0.4-4.4) p-Wert=0.597
<b>240mg</b>	27.5% OR=2.1 (95%-KI: 1.6-2.8) p-Wert= $<0.001$	8.8% OR=2.0 (95%-KI: 1.4-3.1) p-Wert= $<0.001$	1.3% OR=2.6 (95%-KI: 1.0-7.0) p-Wert=0.058
<b>Placebo</b>	15.4%	4.5%	0.5%

### Studie 3

**Camporeale A et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurol. 2018 Nov 9;18(1):188.**

In dieser randomisierten, multicenter, long-term, open-label Phase 3 Studien wurden 270 Patienten mit seit mindestens einem Jahr vorbestehender EM oder CM nach ICHD-3 beta Version im Alter von 18-65 Jahren, die noch keine Vorbehandlung mit Galcanezumab hatten, entweder mit Galcanezumab  $120\text{mg}$  (N=135) oder Galcanezumab  $240\text{mg}$  (N=135) einmal monatlich subcutan behandelt.

Als primärer Endpunkt wurde die Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Galcanezumab ( $120\text{mg}$  oder  $240\text{mg}$  pro Monat) während einem Jahr untersucht. Von den total 210 eingeschlossenen Patienten haben 210 Patienten (77%) die Studie nach zwölf Monaten beendet. Grund für einen Studienabbruch waren bei 7 bzw. 6 Patienten in der  $120\text{mg}$  bzw.  $240\text{mg}$  Galcanezumab Gruppe unerwünschte Arzneimittelwirkungen. 13 bzw. 5 Patienten in der Galcanezumab  $120\text{mg}$  bzw.  $240\text{mg}$  haben die Studie aufgrund ungenügender Wirksamkeit abgebrochen. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle  $17.1\%$  bzw.  $19.9\%$ , Nasopharyngitis  $17.8\%$  bzw.  $12.8\%$  und Infektionen der oberen Atemwege  $7\%$  bzw.  $14.9\%$  in der Galcanezumab  $120\text{mg}$  bzw.  $240\text{mg}$  Behandlungsgruppe.

### Sicherheit / Verträglichkeit

EMGALITY präsentiert in den Phase III Studien ein gutes Sicherheitsprofil. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren meistens vorübergehend zu beobachten, waren von einer geringen Intensität und reversibel. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren selten, in allen Behandlungsgruppen  $\leq 3\%$ .

Die häufigsten UAW (kombinierte Daten der Studien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN) waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und sind in folgender Tabelle aufgeführt:

n (%)	Placebo	Galcanezumab	Galcanezumab
-------	---------	--------------	--------------

	(n=1451)	120mg (n=705)	240mg (n=730)
<b>Schmerzen an der Injektionsstelle</b>	138 (9.5)	71 (10.1)	85 (11.6)
<b>Nasopharyngitis</b>	94 (6.5)	52 (7.4)	31 (4.3)
<b>Infektionen der oberen Luftwege</b>	60 (4.1)	31 (4.4)	36 (4.9)

Das ubiquitäre periphere und zentralen Vorkommen von CGRP Rezeptoren lässt langfristige unerwünschte Nebenwirkungen nicht ausschliessen.

Die am häufigsten beschriebenen unerwünschten Wirkungen unter Aimovig (Erenumab) sind Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz, Obstipation, Muskelkrämpfe und Bronchitis.

### Medizinische Leitlinien

Die Leitlinien der Schweizerische Kopfweggesellschaft (10. Auflage 2019) empfehlen, bei folgenden Patienten eine Langzeitprophylaxe der Migräne vom 6-12 Monaten durchzuführen:

- Mehr als 3 Anfälle im Monat (>5 Tage)
- Sehr schwere oder lang andauernde Anfälle mit Therapieresistenz
- Protrahierte oder gehäufte Auren
- Unverträglichkeit von Akuttherapeutika
- Bei Medikamentenübergebrauchskopfschmerz
- Bei ausgeprägter Beeinträchtigung der Lebensqualität
- Bei Patientenwunsch

Folgende medikamentöse Prophylaxen werden in den Leitlinien empfohlen:

- Betablocker und andere blutdrucksenkende Medikamente
- Kalziumantagonisten
- Antidepressiv wirkende Medikamente
- Antikonvulsiv wirkende Medikamente
- CGRP-Antikörper (Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab)
- Natürliche Substanzen (Magnesium, Vit. B12, Coenzym Q10)
- Sonstige (Botulinum Toxin Typ A)
- CGRP-Antikörper (Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab)
- Natürliche Substanzen (Magnesium, Vit. B12, Coenzym Q10)
- Sonstige (Botulinum Toxin Typ A)

Entsprechend Leitlinien der Schweizer Kopfweggesellschaft sind Aspekte wie die Erkennung von Noxen und deren Elimination und ein adäquates Selbstmanagement nicht vernachlässigbare Faktoren bei der Migräne und somit der Migräneprophylaxe.

In der Schweizer Arzneimittelinformation ist bei folgenden Substanzen die Migräneprophylaxe als Indikation aufgeführt: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Kalziumantagonisten (Flunarizin), Antikonvulsiva (Topiramat) und CGRP Inhibitoren (Erenumab).

Die Leitlinien «Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe» der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Entwicklungsstufe S1, 2018) empfehlen eine medikamentöse Migräneprophylaxe bei:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräneattacken, die regelmässig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptane) nicht ansprechen
- Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können
- bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z.B. hemiplegischen) und/oder langanhaltenden Auren
- Nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktsachen

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden folgende Empfehlungen (mit hoher Evidenz) für die Substanzwahl zur Migräneprophylaxe abgegeben:

- Am besten durch kontrollierte Studien belegt ist die prophylaktische Wirkung der Betablocker Propranolol und Metoprolol, des Kalziumantagonisten Flunarizin sowie der Antikonvulsiva Valproinsäure, Topiramat und Amitriptylin. (Tab. 4).
- Valproinsäure darf wegen ihrer teratogenen Eigenschaften bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach Aufklärung über eine sichere Verhütung verordnet werden.

Die Guidelines der American Headache Society (Loder et al Headache 2012 Jun;52(6):930-45: The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines.) führen u.a. Metoprolol, Propranolol und Topiramate als wirksame Prophylaxen bei episodischer Migräne auf.

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Entsprechend der Schweizer Fachinformation werden zur Migräneprophylaxe Betablocker, Kalziumantagonisten, Antidepressiva, Antikonvulsiva und CGRP Inhibitoren eingesetzt.

In einer Meta-Analyse (Jackson JL et al PLoS One. 2015 Jul 14;10: A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache) werden folgende Daten für die Wirksamkeit zur Migräneprophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne der in der Schweizer Fachinformation aufgeführten Substanzen genannt:

- Metoprolol -0.94 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.4 bis -0.46)
- Propranolol -1.3 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -2 bis -0.62)
- Flunarizin -1.1 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.6 bis -0.67)
- Topiramate -1.1 Kopfschmerztage/Monat (95% KI: -1.9 bis -0.73)

Die Studiendaten von Galcanezumab und Erenumab sind aufgrund der ähnlichen Studiendesigns vergleichbar und in folgenden Tabellen aufgeführt:

<b>Episodische Migräne (EM)</b>	<b>Galcanezumab</b>	<b>Erenumab</b>
<b>Studie</b>	EVOLVE-1/EVOLVE-2 (Phase 3, 6 Monate vs. Baseline)	STRIVE (Phase 3, Monate 4-6 vs. Baseline)
<b>Baseline Migränetage</b>	9.06-9.2 (Placebo, 120mg, 240mg)	8.3 (70mg) 8.3 (140mg) 8.2 (Placebo)
<b>Endpunkt Messung</b>	Migränetage	Migränetage
<b>50%-Reduktionsrate vs. Placebo</b>	62.3% (120mg) 60.9% (240mg) vs. 38.6%	43.3% (70mg) 50.0% (140mg) vs. 26.6%
<b>75%-Reduktionsrate vs. Placebo</b>	38.8% (120mg) 38.5% (240mg) vs. 19.3%	-
<b>Reduktion der Migränetage vs. Placebo</b>	-4.5 (120mg) -4.4 (240mg) vs. -2.6	-3.2 (70mg) -3.7 (140mg) vs. -1.8

<b>chronische Migräne (CM)</b>	<b>Galcanezumab</b>	<b>Erenumab</b>
<b>Studie</b>	REGAIN (Phase 3, Monate 3 vs. Baseline)	Tepper et al. 2017 (Phase 2, Monate 3 vs. Baseline)
<b>Baseline Migränetage pro Monat</b>	19.4 (120mg) 19.2 (240mg) 19.6 (Placebo)	17.9 (70mg) 17.8 (140mg) 18.2 (Placebo)
<b>Endpunkt Messung</b>	Migränetage	Migränetage
<b>50%-Reduktionsrate vs. Placebo</b>	27.6% (120mg) 27.5% (240mg) vs. 15.4%	40% (70mg) 41% (140mg) vs. 23%
<b>75%-Reduktionsrate vs. Placebo</b>	7% (120mg) 8% (240mg) vs. 4.5%	-
<b>Reduktion der Migränetage vs. Placebo</b>	-4.8 (120mg) -4.6 (240mg) vs. -2.7	-6.6 (70mg) -6.6 (140mg) vs. -4.2

Obwohl die CGRP Inhibitoren einer völlig neuen Substanzklasse zuzuordnen sind, scheint die Wirkung auf die Migräneprophylaxe bezüglich Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat vergleichbar zu sein mit den bereits in dieser Indikation zugelassenen Substanzen. Die Daten aus den alten Studien sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht mit den Studiendaten zu den CGRP Inhibitoren vergleichbar. Die Studiendaten von Erenumab und Galcanezumab lassen im wenig evidenten indirekten Vergleich auf eine vergleichbare Wirkung schliessen.

Die in der Meta-Analyse aufgeführten Substanzen zur Migräneprophylaxe haben ungünstige Nebenwirkungsprofile, welche oft zum Therapieabbruch führen. Das Sicherheitsprofil der CGRP Inhibitoren scheint anhand der bisherigen Daten weniger ausgeprägt zu sein, es fehlen jedoch Langzeitstudien. Die Verteilung von CGRP-Rezeptoren im Körper und Gehirn ist ubiquitär. Somit können langfristige Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Die subkutane Applikationsform der CGRP Inhibitoren ermöglicht eine einmal monatliche Verabreichung, die oben aufgeführten Standardtherapien müssen täglich eingenommen werden.

Mit der neuen Substanzklasse steht eine weitere Therapieoption der Migräneprophylaxe zur Verfügung, welche nach Versagen der Standardtherapien in Betracht gezogen werden kann.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

In den Studien konnte eine signifikante Wirkung vs. Placebo gezeigt werden. Die Daten der Meta-Analyse ermöglichen allerdings keinen direkten Vergleich der Studienergebnisse, da es sich um ältere Daten handelt. Die Studiendaten von Erenumab und Galcanezumab lassen im wenig evidenten indirekten Vergleich auf eine vergleichbare Wirkung schliessen. Für die neue Wirkstoffklasse (CGRP-Rezeptor-Antagonisten, CGRP-Inhibitoren) fehlen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit, deshalb erachtet das BAG eine Befristung als erforderlich.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

EMGALITY ist als Fertipen zu 120mg Galcanezumab in Packungen zu 1 Stk verfügbar. Die beantragte Packung zu 2 Stk wurde von der Zulassungsinhaberin in der Schweiz zurückgezogen.

Die empfohlene Dosis entsprechend Fachinformation beträgt 120mg als subkutane Injektion einmal monatlich. Zu Beginn der Behandlung ist eine einmalige Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen) zu verabreichen. Die Ladedosis von EMGALITY beruht auf der Hypothese, dass aufgrund der Halbwertszeit von 27 Tagen mit einer Ladedosis die steady-state-Konzentration früher erreicht wird. Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder mindestens einmal pro Jahr sollte eine Reevaluation hinsichtlich Notwendigkeit der Fortführung der Therapie vorgenommen werden. Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit über 12 Monaten hinaus sind limitiert.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

EMGALITY wurde von der FDA mit der Indikation Migräneprophylaxe am 27.09.2018 zugelassen.

Von der EMA wurde EMGALITY am 14.11.2018 für den Vertrieb in Europa zugelassen.

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

Die ausländischen Institutionen IQWiG, GB-A, SMC, NCPE, HAS und TLV haben noch keine Beurteilungen zu Galcanezumab veröffentlicht.

Von NICE ist eine Beurteilung der klinischen und wirtschaftlichen Wirksamkeit von Galcanezumab im Rahmen seiner Genehmigung für das Inverkehrbringen von Cluster-Kopfschmerz ausstehend.

#### **Medizinischer Bedarf**

Migräne ist eine Erkrankung, welche gehäuft bei Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren auftritt. Die Erkrankung kann mit erheblichen Schmerzen und sonstigen Symptomen einhergehen und kann daher auch die körperliche Funktionsfähigkeit und somit die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen. Eine Differentialdiagnose der Migräne ohne Aura kann schwierig sein, denn die Symptome lassen sich nicht immer eindeutig von sporadischen episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp unterscheiden. Es wird zwischen episodischer und chronischer Migräne unterschieden. Der Unterschied zwischen diesen beiden Formen besteht im Wesentlichen in der Häufigkeit der Migränekopfschmerzen pro Monat. Die Definition gem. IHS Classification ICHD-II lautet:

Episodische Migräne: Wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung, die sich in Attacken von 4 -72 Stunden Dauer an  $\leq 15$  Tagen/Monat manifestiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige

Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit. Chronische Migräne: Migränekopfschmerzen, die an  $\geq 15$  Tage/Monat über  $\geq 3$  Monate auftreten, ohne dass ein Medikamentenübergebrauch besteht.

Bei einer Migräneerkrankung ist oft eine psychiatrische Komorbidität vorhanden. Bei einer chronischen Migräne manifestiert sich diese meist in der Form einer Depression. Weiter wird die Diagnose durch die Subjektivität der Kriterien einer Migräne stark beeinflusst, es fehlen klar definierte Laborparameter oder Ähnliches zur eindeutigen Diagnosestellung. Für die Therapie der Migräne gibt es insbesondere bei der frühen Behandlung nach Auftreten der Symptome gut wirksame Medikamente wie Triptane, Antiemetika, NSAR und auch Ergotaminpräparate. Eine Langzeitprophylaxe kann zum Beispiel bei unzureichender Wirkung der verfügbaren Akutmedikation oder weiteren Kriterien der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft angebracht sein. Die bisher verfügbaren kostengünstigen Substanzen zur Migräneprophylaxe sind aus unterschiedlichen Stoffgruppen und haben ausgeprägte Nebenwirkungsprofile, welche oft zu einem Therapieabbruch führen. Die Wahl der Therapie wird daher von den Komorbiditäten der Patienten beeinflusst. Aus der neuen Substanzklasse der CGRP Inhibitoren ist bisher in der Schweiz Erenumab zugelassen, welches limitiert als dritte Therapieoption ab 01. Dezember 2018 von der OKP übernommen wird. Galcanezumab ist in derselben Therapiestufe wie Erenumab einzuordnen.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

EMGALITY wird als zweiter Vertreter der neuen Wirkstoffklasse (CGRP-Rezeptor-Antagonisten, CGRP-Inhibitoren) analog zur bereits verfügbaren Therapie in der Migräneprophylaxe in letzter Linie eingesetzt. In den eingereichten Studien konnte keine Überlegenheit der 240mg vs. 120mg Dosierung gezeigt werden. Die Zulassungsinhaberin übernimmt die zweite Packung, welche für die Ladedosis im ersten Therapiemonat benötigt wird, vgl. Rückvergütung Limitation.

#### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

*„Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Erteilung der Kostengutsprache soll maximal eine Dauer von 12 Monaten abdecken.*

*Die Diagnosestellung, die Verordnung von EMGALITY und die Verlaufskontrolle darf ausschliesslich durch einen Facharzt FMH der Neurologie erfolgen.*

*EMGALITY wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit während mindestens eines Jahres vorbestehender chronischer Migräne (Baseline: Mindestens 15 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate) oder episodischer Migräne (Baseline: Mindestens 8 Migränetage pro Monat von unbehandelt mindestens 4h Dauer pro Tag lückenlos dokumentiert über mindestens 3 Monate mit Aura oder mit starker Schmerzintensität kombiniert mit starker Übelkeit/Erbrechen oder stark beeinträchtigender Photophobie oder Phonophobie) vergütet, sofern die Patienten auf mindestens zwei prophylaktische Therapien mit einem Betablocker, Kalziumantagonisten oder Antikonvulsivum, die je während mindestens 3 Monaten eingesetzt wurden, unzureichend angesprochen haben oder bei denen alle oben aufgeführten Migräneprophylaktika kontraindiziert sind oder wenn diese Therapien aufgrund von belegten, klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten. Ein unzureichendes Ansprechen gilt als belegt, wenn nach 3-monatiger Behandlung mit einem Migräneprophylaktikum keine Reduktion der Migränetage um mindestens 50% gegenüber Therapiebeginn erzielt wurde. Auf Verlangen müssen dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers folgende Dokumente eingereicht werden:*

- *Dokumentation der Therapiedauer und des unzureichenden Ansprechens der Prophylaktika (z.B. anhand der Krankengeschichte oder Migränetagebuch)*
- *Migränetagebuch mindestens ab 3 Monate vor Therapiebeginn mit EMGALITY*
- *Migränetagebuch nach 3, 6 und 12 Monaten der EMGALITY Therapie*

*Kontrolle nach 3 Monaten:*



- Die Behandlung mit EMGALITY 120 mg darf basierend auf einer Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 3 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage gegenüber Therapiebeginn mit EMGALITY 120 mg reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.

Kontrolle nach 6 Monaten:

- Die Behandlung mit EMGALITY darf basierend auf einer erneuten Kontrolle durch den Facharzt FMH der Neurologie 6 Monate nach Therapiebeginn nur fortgesetzt werden, wenn die durchschnittliche Anzahl Migränetage gegenüber Therapiebeginn mit EMGALITY um mindestens 50% reduziert wurde und diese Reduktion anhand eines Migränetagebuches belegt werden kann.
- Die Reduktion um mindestens 50% der Migränetage ist dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers schriftlich zu melden.

Absetzen der Therapie nach 1 Jahr:

- Spätestens ein Jahr nach Therapiebeginn muss die Therapie abgesetzt werden. Wird 3 Monate nach Absetzen der Therapie die Diagnose einer chronischen Migräne (Kriterien vgl. oben) oder episodischen Migräne (Kriterien vgl. oben) erneut gestellt, kann eine Wiederaufnahme einer EMGALITY Therapie mittels erneuter Kostengutsprache für maximal 12 Monate beantragt werden. Bei unzureichender oder nachlassender Wirksamkeit (definiert nach obenstehenden Kriterien) von EMGALITY wird eine Rotation innerhalb der Wirkstoffklassen (CGRP-Rezeptor-Antagonisten, CGRP-Inhibitoren) nicht vergütet.

Die Firma Eli Lilly (Suisse) SA vergütet bei einem Gebrauch von 2 Fertipens im ersten Monat auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum jeweiligen Bezugspunkt versichert war, Fr. 522.47 für 1 Fertipen zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Rechnungstellung erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:
  - Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf dieser Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch ein. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird EMGALITY nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
  - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches hat die Zulassungsinhaberin neben weiteren Daten, die die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von EMGALITY zeigen, die Daten der Post Authorization Observations Study (PLOS) einzureichen.
  - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches hat die Zulassungsinhaberin Patientenzahlen zu den Therapieabbrüchen nach 3, 6 und 12 Monaten sowie auch der Patientenzahlen zur Wiederaufnahme der Therapie nach 15 Monaten einzureichen. Diese Zahlen sind anhand der Daten von grossen Versicherern zu generieren.
  - Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von EMGALITY anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird EMGALITY per 30.04.2020 aus der SL gestrichen.
  - aufgrund des folgenden TQV für EMGALITY/1 Fertipen/Injektionslösung 120mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	MTK [Fr.]
EMGALITY (Galcanezumab)	1 Fertipen 120mg	736.40	1/Monat	736.40
Aimovig (Erenumab)	1 Fertipen 70mg	522.47	1/Monat	522.47
			TQV-Niveau	522.47
			<b>TQV-Preis (FAP)</b>	<b>522.47</b>

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin am 11. April 2019 eingereichten Auslandspreisvergleichs mit Preisen aus A und D.  
Für den APV wird folgender Wechselkurs berücksichtigt:  
Fr. 1.15 /Euro;

Aus dem APV resultiert folgender durchschnittlicher Preis:

	APV (FAP)
1 Fertipen, Injektionslösung zu 120mg	Fr. 598.01

- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertipen, Injektionslösung zu 120mg	Fr. 522.47	Fr. 616.20

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. April 2021**