

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

Datum	05. September 2019
Stellungnahme zu	Fremanezumab (Migräne), Nr. 802, A19-44, Version 1.0, Stand: 13.08.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Fremanezumab (Ajovy®) ist zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen (1).</p> <p>Fremanezumab ist ein aus einer murinen Vorläuferzelle gewonnener humanisierter monoklonaler IgG2Δa/k-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. Er bindet selektiv das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und hindert so beide CGRP-Isoformen (α- und β-CGRP) an der Bindung an den CGRP-Rezeptor, der in der Pathophysiologie der Migräne eine zentrale Rolle spielt. CGRP ist ein Neuropeptid, das die nozizeptive Signalübertragung reguliert und als Vasodilatator wirkt. Der CGRP-Spiegel steigt während eines Migräneanfalls an und normalisiert sich beim Abklingen der Kopfschmerzen.</p> <p>Laut Fachinformation kann Fremanezumab in einer von zwei Dosierungsoptionen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• 225 mg s.c. einmal im Monat (monatliche Dosierung) oder• 675 mg s.c. alle drei Monate (vierteljährliche Dosierung).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
IQWiG Dossier- bewertung S. 8–9; Dossier pU Modul 4A S. 192– 195	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fremanezumab</p> <table border="1" data-bbox="315 651 1205 1326"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 651 434 746">Fragestellung</th> <th data-bbox="434 651 904 746">Indikation</th> <th data-bbox="904 651 1205 746">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 746 1205 786">erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 786 434 967">1</td> <td data-bbox="434 786 904 967">unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind</td> <td data-bbox="904 786 1205 967">Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 967 434 1118">2</td> <td data-bbox="434 967 904 1118">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</td> <td data-bbox="904 967 1205 1118">Valproinsäure^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A^d</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1118 434 1326">3</td> <td data-bbox="434 1118 904 1326">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 oder Clostridium botulinum Toxin Typ A^d</td> <td data-bbox="904 1118 1205 1326">BSC^e</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1326 1205 1358">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat			1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	3	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 oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a															
erwachsene Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat																	
1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie															
2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ^b	Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d															
3	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 oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	BSC ^e															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen.</p> <p>c: Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.</p> <p>d: Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.</p> <p>e: Als BSC (Best Supportive Care) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Auswahl der ZVT zu den Fragestellungen 1 und 2 ist aus Sicht der AkdÄ angemessen und entspricht den nationalen und internationalen Leitlinien und der üblichen klinischen Praxis (2;3).</p> <p>Bezüglich der Fragestellung 3 ist das Vorgehen aus Sicht der AkdÄ inkonsequent. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Erenumab – dem als ersten Vertreter dieser Wirkgruppe zugelassenen Wirkstoff – legte der G-BA zunächst fest, dass die Patienten für die Fragestellung 3 mit fünf Standardprophylaktika (ZVT Fragestellung 1) vorbehandelt sein sollten oder für eine solche Behandlung nicht geeignet sein sollten. Zusätzlich sollte Valproinsäure oder Botulinumtoxin Typ A versucht oder die Eignung für diese Therapie ausgeschlossen worden sein. In einem Beratungsgespräch mit dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) präzisierte der G-BA, dass eine Vorbehandlung mit mindestens zwei Medikamenten ausreiche, wenn die anderen Optionen zumindest erwogen wurden. Diese spätere Einschränkung ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da im klinischen Alltag häufig erwartete Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme unter Flunarizin, Amitriptylin oder Valproinsäure, Blutdruckabfall unter Betablockern oder Amitriptylin oder Blasenentleerungs-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 195, 273</p>	<p>störungen unter Amitriptylin die Therapieoptionen schon von vornherein begrenzen können (4;5).</p> <p>Auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Galcanezumab wies der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer Studie BSC (Best Supportive Care) infrage kommt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen der ZVT für Fragestellung 1) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA begründet dies mit dem Hinweis, dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe zwar idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollten, aber es nicht vorausgesetzt werden kann, dass Patienten auf alle Therapieoptionen vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertragen haben (6).</p> <p>Für Fremanezumab gibt der pU in seinem Modul 4A an, dass der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Mai 2017 anführt, dass „[...] Nur für den Fall, dass Patienten auch auf Valproinsäure bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht angesprochen haben bzw. sie nicht vertragen werden oder die Patienten für diese Wirkstoffe nicht geeignet sind, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC).“ [...] „Die Geschäftsstelle weist Teva darauf hin, dass dokumentiert werden sollte, dass alle unter a) und b) genannten Wirkstoffe bzw. pharmakologische Wirkstoffklassen zur Behandlung der Patienten vom Studienarzt in Erwägung gezogen wurden, bevor eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wird.“</p> <p>Das IQWiG geht für die Fragestellung 3 analog den früheren Dossierbewertungen im Anwendungsgebiet Migräne gemäß den Hinweisen des G-BA zur ZVT vor, wonach für die Population in Fragestellung 3</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 21	<p>idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen worden sein sollten, es aber nicht zwingend vorausgesetzt werden könne, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol/ Propranolol, Flunarizin, Topiramal, 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 dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen der ZVT für Fragestellung 1) nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Die Kriterien, die bei der Nutzenbewertung von Erenumab und Galcanezumab für Fragestellung 3 zur Anwendung kamen, führen zwar dazu, dass es nicht mehr sichergestellt ist, dass diese Population ausschließlich Patienten mit Migräne beinhaltet, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommt. Damit sind allerdings die Validität der Ergebnisse sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext per se eingeschränkt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ müssen aber für die Bewertung von Fremanezumab in Fragestellung 3 die gleichen Kriterien wie für Erenumab und Galcanezumab gelten und letztlich nur eine Vorbehandlung mit mindestens zwei der in Fragestellung 1 genannten Wirkstoffe als ausreichend anzusehen sein.</p> <p>Zudem ist es aus Sicht der AkdÄ fraglich, ob die Therapie mit Valproinsäure explizit vorauszusetzen ist. In den HALO-Studien waren 85 % bzw. 88 % der Teilnehmer Frauen, 60 % bzw. 62 % der Patienten jünger als 45 Jahre und damit im gebärfähigen Alter. In der FOCUS-Studie waren 84 % der Teilnehmer weiblich, 45 % unter 45 Jahre alt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit war bei einem großen Anteil der Studienteilnehmer Valproinsäure nicht nur nicht geeignet, sondern sogar kontraindiziert, es sei denn, die Patientinnen unterzogen sich den strengen Vorgaben des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (7). Dies spiegelt auch den klinischen Alltag wider, sodass Valproinsäure als ZVT bei Migräne nur eine nachgeordnete Rolle spielt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9–18; Dossier pU Modul 4A S. 193, 242–248, 347–348</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></p> <p>Der pU legt folgende Evidenz vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1: Modified Intention-to-treat-Analyse (mITTa) der Studien HALO (CM) und HALO (EM) • Fragestellung 2: keine Daten • Fragestellung 3: mITTc der Studie FOCUS <p>HALO-Studien</p> <p>HALO (CM) (8) und HALO (EM) (9) waren zwölfwöchige, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien an Patienten mit episodischer Migräne (EM) bzw. mit chronischer Migräne (CM).</p> <p>Die Studie HALO (EM) schloss 875 Patienten (742 Frauen, 133 Männer) ein, die in der Screeningphase 6–14 Kopfschmerztage/Monat aufwiesen und an mindestens vier davon Migräne mit oder ohne Aura hatten oder ein Triptan oder Ergotamin eingenommen haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in den letzten vier Monaten vor Screening Botulinumtoxin angewendet haben, Opioide oder Barbiturate an mehr als vier Tage in der Screeningphase angewendet haben oder solche, die auf ≥ 2 medikamentöse Migräneprophylaktika nicht angesprochen hatten. Die Patienten wurden in einen von drei</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsarmen randomisiert: 675 mg Fremanezumab alle drei Monate und je eine Placebo-Injektion alle vier Wochen zwischen zwei Gaben von Fremanezumab (n = 291); Fremanezumab 225 mg einmal monatlich (n = 290) oder monatliche Verabreichung von Placebo (n = 294). Sie waren im Median 42 Jahre alt (Spanne 18–70 Jahre). Die mittlere Migränehäufigkeit bei Baseline betrug ca. 9 Migränetage/Monat. Die Anwendung akuter Kopfschmerzmedikation während der Studie war erlaubt, zudem führten etwa 21 % der Patienten ihre präventive Begleitmedikation fort, die zuvor für mindestens zwei Monate vor der Run-in-Phase in stabiler Dosis eingenommen wurde. Die unter diesen Bedingungen erlaubte Medikation für maximal 30 % der Studienteilnehmer war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atenolol, Nadolol, Metoprolol, Propranolol und Timolol • Flunarizin und Pizotifen • Amitriptylin, Nortriptylin, Venlafaxin, Duloxetin • Topiramat, Valproat und Divalproat <p>Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Migränetage pro Monat erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Ansprechrate (der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten) sowie die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Tage mit akuter Kopfschmerzmedikation im Vergleich zum Studienbeginn. Zudem wurde die migränebedingte Beeinträchtigung der täglichen Aktivität anhand des Migraine-Disability-Assessment(MIDAS)-Fragebogens evaluiert.</p> <p>In die Studie HALO (CM) wurden 1130 Patienten mit CM (991 Frauen, 139 Männer) in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert: 675 mg Fremanezumab als Anfangsdosis, gefolgt von 225 mg Fremanezumab</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einmal monatlich (n = 379); 675 mg Fremanezumab alle drei Monate und je eine Placebo-Injektion alle vier Wochen zwischen zwei Gaben von Fremanezumab (n = 376) oder monatliche Injektion von Placebo (n = 375). Einschlusskriterien waren u. a. Migräne seit mindestens zwölf Monaten und ≥ 15 Kopfschmerztage/Monat und davon ≥ 8 Migränetage/Monat in den vorausgegangenen 28 Tagen. Maximal 30 % der Patienten mit einer prophylaktischen Migränemedikation für mindestens zwei Monate vor Studieneinschluss durften diese fortführen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in den letzten vier Monaten vor Screening Botulinumtoxin angewendet haben, Opioide oder Barbiturate an mehr als vier Tagen in der Screeningphase angewendet haben oder solche, die auf zwei bis vier medikamentöse Migräneprophylaxen nicht angesprochen hatten.</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die durchschnittliche Änderung der Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat mit entweder mindestens mäßigem Schweregrad oder der Anwendung von migränespezifischer Akutmedikation (Triptane oder Ergotamin) erhoben. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Ansprechrate (der Anteil der Patienten, die eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreichten) sowie die durchschnittliche Änderung der Migränetage pro Monat und der Anzahl der Tage mit akuter Kopfschmerzmedikation im Vergleich zum Studienbeginn. Zudem wurde die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz anhand des Six-item-Headache-Impact-Test(HIT-6)-Fragebogens evaluiert.</p> <p><u>Bildung der Teilpopulation</u></p> <p>Der pU gibt an, entsprechend der vom G-BA genannten ZVT verschiedene Teilpopulationen (mITT) aus den Studien HALO (CM), HALO (EM) und FOCUS für die Bewertung des Zusatznutzens zu bilden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 272</p>	<p>Die mITTa soll dabei die Zielpopulation „unbehandelte Patienten oder Patienten mit Therapieversagen gegenüber einer Therapie“ abbilden. Dafür wurden die Patienten des jeweiligen Placebo-Arms der HALO (CM)- und HALO (EM)-Studie selektiert, die während der Studie folgende Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe einnahmen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin. Zum Vergleich zieht der pU die Patienten im jeweiligen Fremanezumab-Arm ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie heran.</p> <p>Die mITTa wird zur Beantwortung der Fragestellung 1 vorgelegt. Dabei geht der pU von der Rationale aus, dass die 21 % der Patienten in den HALO-Studien, die seit mindestens zwei Monaten in stabiler Dosis eine Migräneprophylaxe einnahmen, als Vergleichspopulation dienen können, weil sie trotz der aktuellen Einnahme von mindestens einer Migräneprophylaxe eine hohe Kopfschmerzfrequenz aufwiesen. Dabei gibt der pU selbst an, dass die Limitation dieser nachträglich selektierten mITTa ist, dass keine Randomisierung und kein Therapieeustart der Migräneprophylaxe in gleicher Weise wie im Falle von Fremanezumab stattfand. Entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten durch einen Therapiewechsel zusätzlich hätten profitieren können.</p> <p>FOCUS-Studie</p> <p>FOCUS war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit einer zwölfwöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase und einer sich daran anschließenden zwölfwöchigen offenen Phase, in der alle Patienten Fremanezumab erhielten (10).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 272– 273</p>	<p>In die Studie wurden insgesamt 838 Patienten mit seit mindestens zwölf Monaten dokumentierter CM oder EM eingeschlossen. Bei EM waren durchschnittlich ≥ 6 und < 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase als Einschlusskriterium definiert, davon ≥ 4 Migränetage. Patienten mit CM mussten durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztage innerhalb der Run-in-Phase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Zudem mussten die Patienten ein dokumentiertes Therapieversagen auf zwei bis vier der folgenden Wirkstoffklassen in den letzten zehn Jahren aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol) • Antikonvulsiva (Topiramal) • trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) • Kalziumkanalblocker (Flunarizin) • Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan) • Clostridium botulinum Toxin Typ A • Valproinsäure <p>Patienten, die in der Screeningphase eine prophylaktische Migränetherapie erhielten oder für > 4 Tage Opioide oder Barbiturate zur Migränebehandlung einnahmen, wurden nicht eingeschlossen. Die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken war in der Studie bei Bedarf erlaubt.</p> <p><u>Bildung der Teilpopulation</u></p> <p>Die mITTc wird für die Fragestellung 3 gebildet, um Patienten zu untersuchen, für die nur noch die Therapie BSC in Frage kommt. Die Patienten wurden aus der FOCUS-Studie selektiert. Dabei schloss der pU Patienten ein, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war. Weil in Deutschland Valproinsäure</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) grundsätzlich nur dann verordnungsfähig ist, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist, geht der pU davon aus, dass für einen Patienten mit Valproinsäure-Therapie alle anderen Therapien bereits nicht erfolgreich waren oder kontraindiziert sind.</p> <p>Kritik des IQWiG</p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG war in den Studien HALO (CM) und HALO (EM) die ZVT nicht umgesetzt. Für die Patienten im Vergleichsarm erfolgte keine Therapieoptimierung durch die Initiierung einer Therapie mit einer der von der ZVT umfassten Wirkstoffklassen bzw. Wirkstoffe. Vielmehr erhielten die Patienten Placebo bzw. sollten die zu Studienbeginn bestehende, stabile Migräneprophylaxe unverändert fortführen. Die unveränderte Fortführung der bestehenden Migräneprophylaxe-Therapie bildet die ZVT, nämlich den Therapiebeginn mit einer zuvor noch nicht erhaltenen Therapie, nicht ab. Im Interventionsarm wird im Gegensatz zum Vergleichsarm auf eine Verbesserung der Symptomatik abgezielt, da dem bestehenden Therapiebedarf durch den Einsatz von Fremanezumab entsprochen wird. Dagegen erhalten die Patienten der Vergleichsarme trotz des bestehenden Therapiebedarfs keine Optimierung ihres Therapieregimes.</p> <p>Die Studien HALO (CM) und HALO (EM) sind daher aus Sicht des IQWiG für die Bewertung des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber der ZVT für Fragestellung 1 nicht geeignet.</p> <p>Zudem kritisiert das IQWiG die Selektion einer Teilpopulation beider Studien durch den pU, die für die Bewertung des Zusatznutzens von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 11–12	<p>Fremanezumab herangezogen wird. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da bei einer nachträglichen Selektion von Teilpopulationen die ursprüngliche Randomisierung der Studie und damit die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nur dann aufrechterhalten werden kann, wenn in beiden Studienarmen die gleichen Selektionskriterien angewendet werden, die bereits zu Studienbeginn feststanden. Für die vom pU gebildeten Teilpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht erhalten ist.</p> <p><u>Fragestellung 3</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG wurde die ZVT – BSC – in der Studie FOCUS nicht umgesetzt. In der Studie war eine patientenindividuell eingesetzte Akutmedikation erlaubt. Allerdings umfasst eine BSC bei Migräne neben einer Akutmedikation im Migräneanfall auch nicht medikamentöse Maßnahmen wie beispielsweise psychologische Therapien, Akupunktur oder Ausdauersport. Es ist unklar, ob solche Maßnahmen in der FOCUS-Studie berücksichtigt wurden.</p> <p>Zudem kritisiert das IQWiG, dass die vom pU gebildete mITTc-Population die Zielpopulation der Fragestellung 3 nicht adäquat abbildet.</p> <p>Der pU bildet aus der Gesamtpopulation der Studie FOCUS die Teilpopulation der Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war (mITTc-Population). Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass Valproinsäure gemäß AM-RL (Anlage VI zum Abschnitt K) nur dann für die Migräneprophylaxe von Erwachsenen verordnungsfähig ist, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 15–18	<p>Das IQWiG weist darauf hin, dass die mITTc-Population einen relevanten Anteil an Patienten einschließt, für die die Vorgabe eines Therapieversagens oder einer Unverträglichkeit unter ≥ 2 Vortherapien nicht erfüllt ist. Etwa 40 % der Patienten der mITTc-Population sollen entweder keinen oder maximal einen der vorgegebenen Wirkstoffe erhalten haben. Unter den übrigen etwa 60 % der mITTc-Population können sich zudem Patienten befinden, die zwar mehrere Vortherapien erhalten haben, von denen aber nicht zwingend mindestens zwei aus der Gruppe der in der ZVT vorgegebenen Therapien (Wirkstoffklassen) stammen müssen.</p> <p>Des Weiteren geht das IQWiG davon aus, dass sich in der Gesamtpopulation der Studie FOCUS noch weitere, nicht von der mITTc-Population umfasste Patienten befinden, die für die Fragestellung 3 relevant sein könnten (Therapieversagen/Unverträglichkeit bei ≥ 2 Vortherapien ohne Valproinsäure-Gabe in der Vortherapie).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Kritik des IQWiG nachvollziehbar. Der pU vergleicht Patienten der Placebo-Arme, die unzureichend auf eine bereits etablierte Prophylaxe angesprochen hatten, mit Patienten der Fremanezumab-Arme, die eine neue Therapie erhielten. Für die Nutzenbewertung ist dieser Vergleich nicht geeignet, da eine Therapie, für die ein Versagen bereits dokumentiert ist, mit einer neuen Therapie verglichen wird.</p> <p>In den Studien HALO (CM) und HALO (EM) haben bis zu 21 % der Patienten ihre Begleittherapie fortgeführt. Einige der eingenommenen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoffe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramamat) wären als ZVT für die Nutzenbewertung für Fragestellung 1 zwar prinzipiell geeignet, jedoch gerade diese Patienten nicht, da sie auf diese nicht ausreichend angesprochen hatten und diese in unveränderter Dosis weiter genommen werden mussten. Insofern ist auch bei Patienten, die Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin oder Topiramamat weiter einnehmen, keine ZVT gemäß G-BA eingesetzt worden (ein Wechsel unter den genannten Wirkstoffen wäre dagegen eine Option gewesen). Der pU sieht aufgrund der Behandlung mit diesen Wirkstoffen dagegen die ZVT als erfüllt an und definiert auf diese Weise aus HALO (CM) und HALO (EM) Subgruppen von Patienten, die die ZVT nach seiner Einschätzung erfüllen.</p> <p>Der pU wählt zudem nur aus den Placebo-Armen der Studien HALO (CM) und HALO (EM) diese Subgruppen aus. In die beiden Fremanzumab-Arme schließt er Patienten, die Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin oder Topiramamat weiter einnehmen, dagegen nicht ein. Durch diese Art der Subgruppenbildung ist die anfangs randomisierte Zuteilung der Patienten nicht mehr gewährleistet.</p> <p>Aus diesen Gründen sind die Studien HALO (CM) und HALO (EM) zur Bewertung des Zusatznutzens in Fragestellung 1 nicht geeignet. Dies entspricht der Einschätzung des IQWiG.</p> <p><u>Fragestellung 3</u></p> <p>Die Selektion einer Teilpopulation von Patienten, für die zuvor die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war – mit der Rationale, dass Valproinsäure nach den AM-RL in Deutschland nur verordnet werden darf, wenn zuvor andere Prophylaktika unwirksam oder kontraindiziert waren – ist für die AkdÄ nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die AM-RL hat nur in Deutschland Gültigkeit. Die Annahme, dass für einen Patienten, der mit Valproinsäure behandelt wurde, andere Therapien nicht erfolgreich waren oder kontraindiziert sind, kann nicht auf Patienten übertragen werden, die in anderen Ländern in die Studie eingeschlossen werden. Bei der FOCUS-Studie handelte es sich um eine multizentrische Studie, die in 14 Ländern Patienten einschloss. Durch Anwendung von Kriterien zum Einsatz von Valproinsäure gemäß AM-RL in Deutschland lässt sich sicher nicht ausreichend zuverlässig auf Vortherapien schließen, die die Patienten in den restlichen 13 Ländern der Studie eingenommen haben. Ob somit alle Patienten in der FOCUS-Studie, die früher Valproinsäure eingenommen hatten, schon eines oder mehrere der Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin oder Topiramamat eingenommen hatten, ist unklar. Es ist auch möglich – wie das IQWiG ebenfalls ausführt –, dass von den Patienten der FOCUS-Studie, die zuvor keine Valproinsäure erhielten, weitere schon mit zwei oder mehr Wirkstoffen wie Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin oder Topiramamat behandelt worden waren.</p> <p>Weiterhin macht der pU keine Angaben, in welcher Form eine BSC erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mITTc-Population eine weniger intensive BSC erhielt, zumindest wurde nicht dokumentiert, ob BSC in allen Armen gleichwertig erfolgte.</p> <p>Die Bildung der Subpopulation mITTc aus FOCUS zur Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 3 ist nicht nachvollziehbar und bezüglich der Operationalisierung nicht transparent dargestellt. Ob alle Patienten aus mITTc mit mindestens zwei Wirkstoffen vorbehandelt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 310	<p>waren und ob dies auch noch für andere Patienten der FOCUS-Studie zutraf, die nicht mit mITTc erfasst sind, bleibt unklar.</p> <p>Das IQWiG leitet aus der Angabe ab, dass etwa 60 % der Patienten ein Nichtansprechen auf mindestens zwei Vortherapien und zusätzlich auf Valproinsäure hatten, dass ca. 40 % der Patienten der mITTc-Population keinen oder maximal einen der Wirkstoffe, die als ZVT in Fragestellung 1 genannt sind, vor Valproinsäure bekommen haben sollen. Aus Sicht der AkdÄ ist diese Annahme nachvollziehbar.</p> <p>Zudem ist aus Sicht der AkdÄ das Studiendesign der FOCUS-Studie problematisch, weil Patienten mit EM und mit CM eingeschlossen wurden. Vermutlich handelt es sich bei beiden Formen der Migräne um Varianten mit identischer Pathogenese, es gibt aber Hinweise, dass Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe bei der EM und der CM nicht gleichermaßen wirksam sind.</p>	
	<p><u>Klinische Aspekte</u></p> <p>Fremanezumab ist der dritte monoklonale Antikörper, der das neue Wirkprinzip der CGRP-Blockade nutzt und an einem für die Pathophysiologie der Migräne zentralen Mechanismus angreift. Seine prophylaktische Wirksamkeit, die in den Zulassungsstudien gezeigt wurde, ist lediglich als moderat einzustufen, ähnlich den bisher verfügbaren Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe und den zwei bereits verfügbaren Antikörpern Erenumab und Galcanezumab. Auch wenn Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer mindestens 50-prozentigen Reduktion der Migränetage pro Monat die Wirksamkeit von Fremanezumab im Vergleich zu Placebo ziemlich hoch erscheinen lassen, betrug die absolute Reduktion der monatlichen Migränetage gegenüber Placebo zwischen 1,2 und 1,5 Tage bei EM und zwischen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1,8 und 2,1 Tage bei CM in den Zulassungsstudien. Damit ist der „Gewinn“ für die Patienten überschaubar, wenn man den Placebo-Effekt berücksichtigt: Nur etwa jeder fünfte Patient hat durch Fremanezumab mehr als 50 % weniger Migränetage pro Monat.</p> <p>Für Fremanezumab beträgt die Number needed to treat (NNT) 4–6, um im Vergleich zu Placebo mehr als 50 % weniger Tage mit Migräne zu haben. Aus klinischer Sicht entspricht dies einer moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Nach derzeitiger Datenlage scheint die gute Verträglichkeit, speziell das Fehlen sedierender, metabolischer, kognitiver und depressionsauslösender Eigenschaften einen Vorteil gegenüber anderen prophylaktischen Maßnahmen (Topiramat, Betablocker, Amitriptylin) darzustellen. Ebenso ist die monatliche bzw. sogar vierteljährliche Applikation als günstig zu bewerten. Allerdings sind diese Aspekte im vorliegenden Dossier nicht untersucht und ein entsprechender möglicher Zusatznutzen dadurch nicht belegt.</p> <p>Einschränkend ist anzumerken, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um Langzeitschäden, etwa solche, die durch die Hemmung der vasodilatatorischen Wirkung von CGRP bedingt sein könnten, endgültig auszuschließen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 19; Dossier pU Modul 4A S. 1588– 1630	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Tabelle 2: Fremanezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="313 534 1205 1212"> <thead> <tr> <th data-bbox="313 534 414 622">Fragestellung</th> <th data-bbox="414 534 806 622">Indikation</th> <th data-bbox="806 534 1205 622">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="313 622 414 798">1</td> <td data-bbox="414 622 806 798">unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind</td> <td data-bbox="806 622 1205 798"> pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt </td> </tr> <tr> <td data-bbox="313 798 414 973">2</td> <td data-bbox="414 798 806 973">Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin^b</td> <td data-bbox="806 798 1205 973"> pharmazeutischer Unternehmer: keine Daten IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt </td> </tr> <tr> <td data-bbox="313 973 414 1212">3</td> <td data-bbox="414 973 806 1212">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^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A^d</td> <td data-bbox="806 973 1205 1212"> pharmazeutischer Unternehmer: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="313 1212 1205 1398"> a: Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA: siehe Tabelle 1. b: Alle vier als ZVT bestimmten Wirkstoffklassen für Fragestellung 1 (Betablocker, Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin) müssen in Erwägung gezogen worden sein, bevor die Patienten der Fragestellung 2 unterfallen. 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. </p>	Fragestellung	Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ^a	1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt	2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin ^b	pharmazeutischer Unternehmer: keine Daten IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt	3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	pharmazeutischer Unternehmer: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt	
Fragestellung	Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ^a												
1	unbehandelte Patienten sowie Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder diese für sie nicht geeignet sind	pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt												
2	Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin ^b	pharmazeutischer Unternehmer: keine Daten IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt												
3	Patienten, die auf keine der folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, diese für sie nicht geeignet sind oder sie diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure ^c oder Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d	pharmazeutischer Unternehmer: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Vergleich zu Placebo erreicht Fremanezumab in Kombination mit BSC bei statistisch signifikant mehr Patienten eine Reduktion der Migränetage pro Monat um $\geq 50\%$. Unerwünschte Ereignisse (UE) sowie schwerwiegende UE (SUE) treten dabei unter Fremanezumab nicht signifikant häufiger als unter Placebo auf.</p> <p>Der langfristige Nutzen und Schaden einer CGRP-Blockierung durch Fremanezumab kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend bewertet werden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist nicht nachvollziehbar, warum der pU für die FOCUS-Studie nicht eine Operationalisierung gewählt hat, die es erlaubt hätte, Patienten so zu selektieren, dass eine Bewertung des Zusatznutzens für Fragestellung 3 möglich gewesen wäre. Verwertbare Daten zum Vergleich von Fremanezumab mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT sind vom pU nicht eingereicht worden. Der pU müsste aber grundsätzlich in der Lage sein, aus der FOCUS-Studie solche Daten für die Fragestellung 3 zu extrahieren.</p> <p>In der Zusammenschau dieser Aspekte erscheint aus Sicht der AkdÄ die Beurteilung des Zusatznutzens durch das IQWiG als angemessen.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Fremanezumab in der Indikation Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen für die Fragestellungen 1–3 nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Teva GmbH: Fachinformation "Ajovy® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: März 2019.
2. Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M: A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010; 11: 13-19.
3. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: www.dgn.org/leitlinien (letzter Zugriff: 4. September 2019). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2018.
4. Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Erenumab (Aimovig®): Modul 4A: Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2733/2018-10-22_Modul4A_Erenumab.pdf (letzter Zugriff: 4. September 2019). Stand: 22. Oktober 2018.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Erenumab (Migräne), Nr. 717, A18-71, Version 1.0, Stand: 30.01.2019. Berlin, Stand: 22. Februar 2019.
6. Lilly Deutschland GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Galcanezumab (Emgality®): Modul 4A: Migräneprophylaxe: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3016/2019-04-01_Modul4A_Galcanezumab.pdf (letzter Zugriff: 4. September 2019). Stand: 1. April 2019.
7. 1 A Pharma GmbH, AbZ-Pharma GmbH, Aliud Pharma GmbH et al.: Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms. Rote-Hand-Brief vom 9. November 2018.
8. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al.: Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-2122.
9. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al.: Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1999-2008.
10. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al.: Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019: Epub ahead of print.