

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Lasmiditan

Vom 5. Oktober 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren.....	23
1.	Bewertungsgrundlagen	23
2.	Bewertungsentscheidung	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
2.2	Nutzenbewertung	23
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	24
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	31
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	65
5.3	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	71

5.4	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	75
5.5	Stellungnahme der Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)	84
D.	Anlagen	92
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	92
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	100

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lasmiditan (Rayvow) am 1. März 2022 gewesen. Vorliegend hat der G-BA mit Beschluss vom 5. Januar 2023 lediglich die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 VerfO bis zum 17. April 2023 ausgesetzt, sofern das Arzneimittel innerhalb der Aussetzungsfrist in Verkehr gebracht wird. Die zeitlich befristete Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 VerfO lässt die an den maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 VerfO anknüpfenden Rechtswirkungen unberührt. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 17. April 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Lasmiditan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lasmiditan (Rayvow) gemäß Fachinformation

RAYVOW® ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.10.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lasmiditan:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Eine Zulassung für die Behandlung von akuten Migräneanfällen besitzen neben Lasmiditan die Triptane (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan), einige nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR: Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibuprofen) sowie Paracetamol, Phenazon und Ergotamin. Coffein kommt in Paracetamol-Kombinationspräparaten zum Einsatz. Metoclopramid (als Monopräparat) ist bei Übelkeit und Erbrechen im akuten Migräneanfall zugelassen und kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage. Darüber hinaus ist Rimegepant in der EU zugelassen, jedoch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.
- zu 2. Für die Akutbehandlung der Migräne ist eine nichtmedikamentöse Behandlung nicht angezeigt.
- zu 3. Für die Akutbehandlung der Migräne liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzen-bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Gemäß Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie sind Migränemittel-Kombinationen von der Verordnung ausgeschlossen (Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Nr. 36).
Darüber hinaus liegt ein Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Lasmiditan über die Ausnahme von der Festbetragsgruppenbildung „Selektive Serotonin-5HT1-Agonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 vom 17. November 2022 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
Es ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu den Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abwesenheit direkt vergleichender Studien insgesamt limitiert ist. Daher ist von den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen kein Wirkstoff explizit als Therapiestandard in der Akutbehandlung der Migräne hervorzuheben.
Für die zweckmäßige Vergleichstherapie kann die in Leitlinien und Reviews angeführte Kombination von Sumatriptan plus Naproxen nicht berücksichtigt werden, da für Naproxen keine Zulassung im Anwendungsgebiet vorliegt. Für Paracetamol, Phenazon und Ergotamin liegt keine ausreichende Evidenz vor.
Die Wirksamkeit insbesondere der Wirkstoffe aus den Wirkstoffklassen der NSAR sowie der Triptane bei der Akutbehandlung von Migräneattacken ist durch placebokontrollierte Studien hinreichend bestätigt. Beide Wirkstoffklassen sind seit vielen Jahren in der Versorgung von Migränepatientinnen und -patienten etabliert

und haben sich bei der Akutbehandlung von Migräneattacken bewährt. Unter Berücksichtigung der langjährigen klinischen Erfahrung haben sich trotz limitierter direkt-vergleichender Evidenz zwischen NSAR und Triptanen abweichende Therapieempfehlungen für beide Wirkstoffklassen herausgebildet. Auch unter Berücksichtigung der kürzlich aktualisierten AWMF-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ vom 18. Oktober 2022 lässt sich für die NSAR eine Empfehlung insbesondere für leichte bis mittelstarke Migräneattacken und für die Triptane eine Empfehlung insbesondere für starke Migräneattacken sowie bei Nichtansprechen auf NSAR und andere Analgetika ableiten.

Auf Basis der Evidenz und der Empfehlungen kann nicht davon ausgegangen werden, dass NSAR und Triptane für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichermaßen zweckmäßig sind. Vielmehr sind bei der Therapieauswahl Kriterien wie die Schwere des Anfalls, die Vorbehandlung sowie ggf. bestehende Begleiterkrankungen zu berücksichtigen.

In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lasmiditan eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) zu bestimmen.

Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lasmiditan wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen, ist der Zusatznutzen von Lasmiditan nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei den im Dossier vorgelegten Studien LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION) handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, welche Lasmiditan gegenüber Placebo bei der Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura vergleichen. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden

Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rayvow mit dem Wirkstoff Lasmiditan.

Lasmiditan wird angewendet zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken bei Erwachsenen mit Migräne mit oder ohne Aura.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTS LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION) vor, in denen Lasmiditan jeweils gegenüber Placebo verglichen wurde. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegte Patientenzahl stellt eine Unterschätzung dar, da die für die Herleitung der Patientenzahl herangezogene Prävalenz der Migräne ausschließlich auf Krankenkassendaten beruht. Grundsätzlich kommen auch Patientinnen und Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura für eine Behandlung mit Lasmiditan infrage, welche bislang apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Akutbehandlung von Migräneattacken eingenommen haben und sich bezüglich ihrer Migräne (noch) nicht in ärztlicher Behandlung befinden. Daher sind nicht alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation hinreichend erfasst.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rayvow (Wirkstoff: Lasmiditan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rayvow-epar-medicine-overview_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Diese sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ein Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V liegt nicht vor. Somit ist eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten sind in Abhängigkeit der Attackenhäufigkeit patientenindividuell unterschiedlich. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit werden die Kosten für eine exemplarische Spanne von 1 bis 60 Migräneattacken pro Jahr berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lasmiditan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)				
Almotriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Eletriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Frovatriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Naratriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Rizatriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Sumatriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Zolmitriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lasmiditan	100 mg	100 – 200 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg	1 – 60	1 x 100 mg – 120 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)					
Almotriptan	12,5 mg	12,5 – 25 mg	1 x 12,5 mg – 2 x 12,5 mg	1 – 60	1 x 12,5 mg – 120 x 12,5 mg
Eletriptan	40 mg	40 – 80 mg	1 x 40 mg – 2 x 40 mg	1 – 60	1 x 40 mg – 120 x 40 mg
Frovatriptan	2,5 mg	2,5 – 5 mg	1 x 2,5 mg – 2 x 2,5 mg	1 – 60	1 x 2,5 mg – 120 x 2,5 mg
Naratriptan	2,5 mg	2,5 – 5 mg	1 x 2,5 mg – 2 x 2,5 mg	1 – 60	1 x 2,5 mg – 120 x 2,5 mg
Rizatriptan	10 mg	10 – 20 mg	1 x 10 mg – 2 x 10 mg	1 – 60	1 x 10 mg – 120 x 10 mg
Sumatriptan	50 mg – 100 mg	50 – 200 mg	1 x 50 mg – 2 x 100 mg	1 – 60	1 x 50 mg – 120 x 100 mg
Zolmitriptan	2,5 mg – 5 mg	2,5 – 10 mg	1 x 2,5 mg – 2 x 5 mg	1 – 60	1 x 2,5 mg – 120 x 5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lasmiditan 100 mg	2 FTA	47,98 €	2,00 €	3,48 €	42,50 €
Lasmiditan 100 mg	6 FTA	121,32 €	2,00 €	10,44 €	108,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Almotriptan 12,5 mg ²	14 FTA	33,68 €	2,00 €	1,77 €	29,91 €
Eletriptan 40 mg ²	6 FTA	21,79 €	2,00 €	0,83 €	18,96 €
Eletriptan 40 mg ²	12 FTA	31,02 €	2,00 €	1,56 €	27,46 €
Frovatriptan 2,5 mg ²	3 FTA	16,80 €	2,00 €	0,43 €	14,37 €
Frovatriptan 2,5 mg ²	12 FTA	30,74 €	2,00 €	1,54 €	27,20 €
Naratriptan 2,5 mg ²	2 FTA	15,09 €	2,00 €	0,30 €	12,79 €
Naratriptan 2,5 mg ²	12 FTA	30,74 €	2,00 €	1,54 €	27,20 €
Rizatriptan 10 mg ²	3 TAB	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €
Rizatriptan 10 mg ²	18 TAB	39,87 €	2,00 €	2,26 €	35,61 €
Sumatriptan 50 mg ²	2 TAB	14,82 €	2,00 €	0,28 €	12,54 €
Sumatriptan 100 mg ²	12 FTA	31,31 €	2,00 €	1,58 €	27,73 €
Zolmitriptan 2,5 mg ²	2 SMT	14,90 €	2,00 €	0,28 €	12,62 €
Zolmitriptan 5 mg ²	12 SMT	31,56 €	2,00 €	1,60 €	27,96 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette; TAB = Tabletten; SMT = Schmelztabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

² Festbetrag

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 17. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lasmiditan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. April 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lasmiditan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 28. August 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. September 2023 19. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lasmiditan (Migräne Akutbehandlung)

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 19.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lasmiditan wie folgt ergänzt:**

Lasmiditan

Beschluss vom: 5. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 5. Oktober 2023
BANz AT 03.11.2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. August 2022):

RAYVOW ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lasmiditan:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lasmiditan

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-35), sofern nicht anders indiziert.

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

ca. 2 750 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rayvow (Wirkstoff: Lasmiditan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rayvow-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lasmiditan	21,25 € - 2 177,40 € ⁴
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁵ :	
Almotriptan	2,14 € - 256,37 € ⁴
Eletriptan	3,16 € - 274,60 € ⁴
Frovatriptan	4,79 € - 272,00 € ⁴

⁴ Die Jahrestherapiekosten sind in Abhängigkeit der Attackenhäufigkeit patientenindividuell unterschiedlich. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit werden die Kosten für eine exemplarische Spanne von 1 bis 60 Migräneattacken pro Jahr angegeben.

⁵ Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Diese sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ein Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V liegt nicht vor. Somit ist eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Naratriptan	6,40 € - 272,00 € ⁴
Rizatriptan	4,82 € - 237,40 € ⁴
Sumatriptan	6,27 € - 277,30 € ⁴
Zolmitriptan	6,31 € - 279,60 € ⁴

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Lasmiditan eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 3. November 2023
BAnz AT 03.11.2023 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lasmiditan
(Migräne Akutbehandlung)**

Vom 5. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 19.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lasmiditan wie folgt ergänzt:

Lasmiditan

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. August 2022):

RAYVOW ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Oktober 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lasmiditan:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lasmiditan

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-35), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

ca. 2 750 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rayvow (Wirkstoff: Lasmiditan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rayvow-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lasmiditan	21,25 € – 2 177,40 € ²
Zweckmäßige Vergleichstherapie ³ :	
Almotriptan	2,14 € – 256,37 € ²
Eletriptan	3,16 € – 274,60 € ²
Frovatriptan	4,79 € – 272,00 € ²
Naratriptan	6,40 € – 272,00 € ²
Rizatriptan	4,82 € – 237,40 € ²
Sumatriptan	6,27 € – 277,30 € ²
Zolmitriptan	6,31 € – 279,60 € ²

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Die Jahrestherapiekosten sind in Abhängigkeit der Attackenhäufigkeit patientenindividuell unterschiedlich. Zum Zweck der Vergleichbarkeit werden die Kosten für eine exemplarische Spanne von 1 bis 60 Migräneattacken pro Jahr angegeben.

³ Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Diese sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ein Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V liegt nicht vor. Somit ist eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V.



5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Lasmiditan eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. April 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Lasmiditan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lasmiditan (Migräne Akutbehandlung) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lasmiditan (Migräne Akutbehandlung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lasmiditan
- **Handelsname:** Rayvow
- **Therapeutisches Gebiet:** Migräne (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.08.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-15-D-932)

Modul 1

(PDF 384,59 kB)

Modul 2

(PDF 265,62 kB)

Modul 3A

(PDF 978,53 kB)

Modul 4A

(PDF 1,74 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 859,13 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lasmiditan (RAYVOW):

RAYVOW ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/949/>

17.07.2023 - Seite 1 von 4

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lasmiditan:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)

Stand der Information: Januar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 388,82 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 132,14 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.08.2023
 - Mündliche Anhörung: 28.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.08.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.08.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lasmiditan - 2023-04-15-D-932*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 28.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.08.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. August 2023 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lasmiditan**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	04.08.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	31.07.2023
Pfizer Pharma GmbH	07.08.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.08.2023
Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)	07.08.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Boelz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Prof. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Schwerdtner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Zschocke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Kappel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Straub	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Noll	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Trescher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)						
Hr. Dr. Gaul	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Hr. Dr. Jürgens	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	04. August 2023
Stellungnahme zu	Lasmiditan/RAYVOW®
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.</i></p> <p>Allgemeine Anmerkung</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer und örtlicher Zulassungsinhaber des Wirkstoffes Lasmiditan (RAYVOW®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur Nutzenbewertung gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO, publiziert am 17. Juli 2023 im IQWiG -Bericht Nr. 1581 [1] sowie zu dem am 17. April 2023 eingereichten Nutzendossier [2].</p> <p>Die Nutzenbewertung von Lasmiditan erfolgt in der Indikation der Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneattacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.</p> <p>Neuzulassung von Lasmiditan und Abgrenzung zu der Wirkstoffklasse der klassischen Triptane</p> <p>Am 17. August 2022 wurde Lasmiditan in Europa zugelassen und am 1. März 2023 in Deutschland in Verkehr gebracht. Die Indikation ist die Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneattacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen [3].</p> <p>Mit Lasmiditan wurde seit über 20 Jahren erstmalig wieder ein neues Akutarztneimittel für Patienten mit Migräne eingeführt, welches einen signifikanten Mehrwert für die hinsichtlich Migräne-spezifischen Akutarztneimitteln „austherapierten“ Patienten darstellt. In der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikation wurde zuletzt Frovatriptan aus der Klasse der Triptane⁶ im Jahr 2002 zugelassen [4]. Auch wenn zur damaligen Zeit die Klasse der Triptane zu einer Verbesserung der pharmakologischen Behandlung von akuten Migräne-Attacken beigetragen hat, so ist bis heute ihre Anwendung für bestimmte Patientengruppen kontraindiziert bzw. limitiert. Bei diesen Patientengruppen handelt es sich zum einen um Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und zum anderen um Patienten mit Triptanversagen.</p> <p><i>Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen</i></p> <p>Die Limitation in der Anwendung von Triptanen trifft insbesondere auf Patienten mit kardiovaskulären Vor- und Begleiterkrankungen⁷ zu: aufgrund der pharmakologisch vasokonstriktorischen Wirkung der Triptane besteht für diese Patientengruppe eine Kontraindikation, welche die Anwendung aller Triptane gemäß jeweiliger Fachinformation zulassungsrechtlich ausschließt. Für diese Patientengruppe gab es vor Inverkehrbringung von Lasmiditan in Deutschland keine zugelassenen medikamentösen Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet, wie auch der G-BA unlängst im Rahmen der Prüfung zur Aufnahme von Lasmiditan in die Triptan-Festbetragsgruppe feststellte [5]. Hierbei ist anzumerken, dass Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation eigentlich ein Triptan zur Behandlung der Migräneattacke benötigten, der Anwendung eines Triptans aber die Kontraindikationen oder bei Anwendung trotz Kontraindikation das</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.</p>

⁶ Die Bezeichnung „Triptane“ in der vorliegenden Stellungnahme bezieht sich auf die sieben „klassischen“ Triptane Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan.

⁷ Hierzu gehören schlecht kontrollierte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, periphere Durchblutungsstörungen, transitorische ischämische Attacke und Schlaganfall.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risiko des Auftretens z.B. schwerer ischämischer Ereignisse entgegenstehen.</p> <p>Vor Inverkehrbringung von Lasmiditan bestand also über lange Zeit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an Akutarzneimitteln, die in dieser Behandlungssituation (Vorliegen einer Triptan-Kontraindikation) zulassungskonform angewendet werden dürfen [6]. Lasmiditan deckt genau diesen Bedarf, denn im Gegensatz zu den Triptanen verursacht Lasmiditan keine pharmakologische Vasokonstriktion. Klinische Studiendaten zu Lasmiditan bei Patienten mit und ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation zeigen eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit [7, 8].</p> <p>Der hohe medizinische Mehrwert von Lasmiditan für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen zeigt sich auch in der übereinstimmenden Empfehlung der nationalen AWMF-Leitlinie [9] und dem europäischen Konsensus-Statement der Europäischen Kopfschmerzgesellschaft und Europäischen Akademie für Neurologie [10], Lasmiditan spezifisch bei dieser Patientengruppe einzusetzen. Als einzige weitere Option zu Lasmiditan sehen die Empfehlungen für diese Patientengruppe Rimegepant vor, einen niedermolekularen CGRP-Rezeptorantagonisten [11]. Rimegepant wurde in Deutschland bislang nicht in Verkehr gebracht.</p> <p>Eine Zusammenfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan bei Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen ist im Nutzendossier gegeben [2] und in einem der folgenden Abschnitte der vorliegenden Stellungnahme.</p> <p>Zusammenfassend ist Lasmiditan das bislang einzig in Deutschland verfügbare Arzneimittel, welches bei Patienten mit kardiovaskulärer</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Komorbidität klinisch geprüft wurde, zulassungskonform auch bei dieser Patientengruppe angewendet werden darf und gemäß aktueller Leitlinie empfohlen wird.</p> <p><i>Patienten mit Triptan-Versagen</i></p> <p>Auch Patienten mit Triptan-Versagen profitieren im besonderen Maße von der Einführung von Lasmiditan. Denn ähnlich wie bei Vorliegen von Triptan-Kontraindikation gab es keine therapeutischen Migräne-spezifischen Alternativen für Patienten mit Triptan-Versagen vor Zulassung von Lasmiditan.</p> <p>Ein Versagen auf Triptane kann zum einen durch eine Unverträglichkeit und zum anderen durch unzureichendes Ansprechen bedingt sein [12]. Dabei gibt es keine allgemein gültigen Übereinkünfte, wie viel verschiedene Triptane ausgetestet werden müssen, bevor ein Patient schließlich als Triptan-Versager gilt. Dies ist patientenindividuell unterschiedlich, und kann das Austesten von zwei bis zu sieben verschiedenen Triptanen einschließlich der verschiedenen Darreichungsformen umfassen. Das individuelle Vorgehen ist durch den behandelnden Arzt gemeinsam mit dem Patienten zu bestimmen [10, 12]. Es ist daher notwendig, eine möglichst breite Therapievelfalt für die Patienten zur Verfügung zu stellen, damit patientenindividuell der best-wirksame und sicherste Wirkstoff gefunden werden kann. Lasmiditan ergänzt hier die vorhandenen Optionen aus den konventionellen oralen und nicht-oralen Triptanen.</p> <p>In den klinischen Studien des Lasmiditan-Entwicklungsprogramms zeigte sich, dass Lasmiditan auch bei der Patientengruppe mit Triptan-Versagen wirksam ist und sicher eingesetzt werden kann. Eine</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan bei Patienten mit Triptan-Versagen ist im Nutzendossier gegeben [2], und in einem der folgenden Abschnitte der vorliegenden Stellungnahme.</p> <p>Auch in dieser Therapiesituation empfiehlt die AWMF-Leitlinie die Anwendung von Lasmiditan [9].</p> <p>Konsequenzen einer nicht sachgerechten Behandlung von Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und Triptan-Versagen</p> <p>Da für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und für Patienten mit Triptan-Versagen vor Einführung von Lasmiditan keine zugelassenen medikamentösen Therapien für die Akutbehandlung der Migräne-Attacke verfügbar waren, bestand das Risiko der wiederholten Anwendung von Arzneimitteln, die zuvor nicht oder nur unzureichend die Kopfschmerzen gelindert haben, oder der Anwendung von Arzneimitteln trotz vorliegender Kontraindikationen. In der Folge können Komplikationen auftreten, wie z.B.</p> <ul style="list-style-type: none">• in seltenen Fällen teils schwere kardiovaskuläre, unerwünschte Ereignisse bei Anwendung von Triptanen bei bestehenden Triptan-Kontraindikationen [13]• Fortschreiten der Migräne [9]• Unsachgemäße Anwendung von Opioiden [9]• Medikamentenübergebrauch [14]	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Art der (off-label) Anwendungen und der damit potenziell verbundenen Komplikationen gilt es mit dem Einsatz von Lasmiditan zu reduzieren: Lasmiditan ist das einzige Arzneimittel, das in den fraglichen Therapiesituationen klinisch geprüft, zugelassen und in Deutschland in Verkehr gebracht wurde.	

Hintergrund zur Nutzenbewertung von Lasmiditan und Verlauf des Projekts

Lasmiditan lässt sich wie die Triptane der Substanzklasse der selektiven Serotonin-5HT1-Agonisten zuordnen (ATC-Code N02CC08). Auch wenn Lasmiditan grundsätzlich pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar zu den Triptanen ist – letztere sind in der Festbetragsgruppe der „Selektiven Serotonin-5HT1-Agonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 zusammengefasst – wurde gemäß Tragender Gründe des G-BA vom 17. November 2022 Lasmiditan von der Gruppenbildung der zuvor genannten Festbetragsgruppe ausgenommen. Denn gemäß G-BA weist Lasmiditan die Besonderheit auf, dass es auch bei solchen Patientengruppen eingesetzt werden kann, die aufgrund von kardiovaskulären Kontraindikationen weder mit den von der Festbetragsgruppe umfassten Triptanen noch mit Therapieoptionen außerhalb der Festbetragsgruppe behandelt werden können [5]. Wäre Lasmiditan dagegen in die Festbetragsgruppe der Triptane eingruppiert worden, so führt der G-BA aus, hätten Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Triptanen, die auch mit NSAR nicht hinreichend behandelt werden konnten, nicht zum Festbetrag bzw. nicht ohne Zuzahlung versorgt werden können [15].

Daraus ergibt sich, dass Lilly den medizinischen Zusatznutzen von Lasmiditan im Verhältnis zur einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V und nicht als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen hat. Aufgrund der sich aus diesem Beschluss ergebenden neuen Sachlage, welche die Einreichung eines vollständigen Dossiers nach §35a SGB V notwendig machte [16], fand eine erneute G-BA Beratung im Januar 2023 statt. Im zugehörigen Beratungsantrag für die frühe Nutzenbewertung wies Lilly darauf hin, dass in Anlehnung zur Festbetragsgruppen-Entscheidung des G-BA vom 17. November 2022 zwischen Patienten mit und ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen (sowie mit und ohne Triptanversagen) hinsichtlich

Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Festlegung der ZVT differenziert werden müsse. Wie in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festgehalten, definiert der G-BA jedoch keine gesonderte Gruppe für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen (und auch nicht für solche mit Triptan-Versagen) [15]. Obwohl die im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung gesetzliche Prüfung der Einschränkung von Therapiemöglichkeiten ergab, dass keine Therapieoptionen für diese Patientenpopulation in Betracht kämen und genau diese Patientengruppe zum Ausschluss von der Festbetragsgruppe führte, legt der G-BA für die frühe Nutzenbewertung für die <u>gesamte</u> Lasmiditan Zielpopulation NSAR und Triptane als ZVT fest.</p> <p>Nach Lesart der Niederschrift zum Beratungsgespräch sieht der G-BA selbst diese ZVT als nicht unbedingt geeignet für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen an, denn die Festlegung der ZVT soll gemäß G-BA in einem Anwendungsgebiet den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für den „überwiegenden Teil der Patienten im Anwendungsgebiet“ abbilden [15]. Da Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen nur einen kleinen Anteil von der Größe der gesamten Zielpopulation ausmachen, wurde ausgerechnet diese Patientengruppe mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf bei der Festlegung der ZVT nicht adäquat berücksichtigt. Dasselbe trifft auch für Patienten mit Triptan-Versagen zu. Beide Patientengruppen zusammen, also Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und Triptan-Versagen, stellen einen nicht zu vernachlässigen Anteil an der Gesamtzielpopulation von Lasmiditan dar. Dies ist auch der Grund, warum Lasmiditan nicht in den Festbetrag eingeordnet werden konnte.</p>	<p>Die Wirksamkeit insbesondere der Wirkstoffe aus den Wirkstoffklassen der NSAR sowie der Triptane bei der Akutbehandlung von Migräneattacken ist durch placebokontrollierte Studien hinreichend bestätigt. Beide Wirkstoffklassen sind seit vielen Jahren in der Versorgung von Migränepatientinnen und -patienten etabliert und haben sich bei der Akutbehandlung von Migräneattacken bewährt. Unter Berücksichtigung der langjährigen klinischen Erfahrung haben sich trotz limitierter direkt-vergleichender Evidenz zwischen NSAR und Triptanen abweichende Therapieempfehlungen für beide Wirkstoffklassen herausgebildet. Auch unter Berücksichtigung der kürzlich aktualisierten AWMF-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ vom 18. Oktober 2022 lässt sich für die NSAR eine Empfehlung insbesondere für leichte bis mittelstarke Migräneattacken und für die Triptane eine Empfehlung insbesondere für starke Migräneattacken sowie bei Nichtansprechen auf NSAR und andere Analgetika ableiten.</p> <p>Auf Basis der Evidenz und der Empfehlungen kann nicht davon ausgegangen werden, dass NSAR und Triptane für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichermaßen zweckmäßig sind. Vielmehr sind bei der Therapieauswahl Kriterien wie die Schwere des Anfalls, die Vorbehandlung sowie ggf. bestehende Begleiterkrankungen zu berücksichtigen.</p> <p>In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lasmiditan eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Nutzenbewertung von Lasmiditan ggü. Triptanen für diese Patientengruppen mittels vergleichender klinischer Studien ist aus medizinisch-ethischen Gründen nicht möglich. In der Folge kann der Zusatznutzen für Lasmiditan nach §35a SGB V bei dieser Patientengruppe formal nicht belegt werden. Der medizinische Mehrwert von Lasmiditan ergibt sich aus dem therapeutischen Solisten-Status des Produkts und dem Schließen der Versorgungslücke für die Patienten, die zuvor keine zufriedenstellenden und zugelassenen Therapieoptionen mehr hatten.</p> <p>Im Folgenden (ergänzend zu den Ausführungen im Dossier) wird erörtert, warum die Anwendung von Triptanen und NSAR bei Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und bei Patienten mit Triptan-Versagen nicht sachgerecht ist:</p> <p><i>Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen</i></p> <p>Triptane sind bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität kontraindiziert. Auch sind die Triptane für diese Anwendung nicht über die Aufnahme in die Off-label Liste (gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) durch den G-BA legitimiert worden. Deshalb dürfen nach Auffassung von Lilly in der frühen Nutzenbewertung keine Arzneimittel miteinander verglichen werden, wenn dies der zulassungskonformen Anwendung entgegensteht. Dies trifft hier in besonderem Maße zu, da es sich in dieser Konstellation um explizite Kontraindikationen mit potenziell weitreichenden, sicherheitsrelevanten Folgen handelt.</p> <p>Im Versorgungsalltag wird regelhaft in der arzt haftungsrechtlichen Rechtsprechung eine Missachtung von Kontraindikationen als ein Behandlungsfehler angesehen.</p>	<p>Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) zu bestimmen.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf oben gemachte Aussagen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sozialrechtlich ist der Off-label Einsatz von Triptanen in dieser Konstellation folglich nicht zweckmäßig und damit im Sinne des SGB V nicht erstattungsfähig, da eine zugelassene Therapiealternative – Lasmiditan – besteht.</p> <p>NSAR sind weniger stark wirksam als Triptane [9], sind gemäß Leitlinien-Empfehlungen als Erstlinientherapie vor den Triptanen angesiedelt [9, 10], und dürfen gemäß Fachinformation auch nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit kardiovaskulären Beschwerden eingesetzt werden, da die NSAR-Behandlung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen einhergeht [17]. Daher kommt in der betrachteten Behandlungssituation (Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation) eine NSAR-Therapie nicht in Betracht.</p> <p><i>Patienten mit Triptan-Versagen</i></p> <p>Patienten mit Triptan-Versagen weiterhin mit Triptanen zu behandeln oder mit den schwächer wirksamen NSAR aus der niedrigeren, ersten Therapielinie, ist medizinisch nicht gerechtfertigt und widerspricht den allgemeinen Behandlungsempfehlungen, die auch für diese Patientengruppe Lasmiditan oder Rimegepant (letzteres in Deutschland nicht in Verkehr gebracht worden) vorsehen.</p> <p>Eine ausführliche Erörterung und Bewertung der Festlegung der ZVT befindet sich in einem der nächsten Abschnitte.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu Patienten mit Triptan-Versagen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf oben gemachte Aussagen verwiesen.</p>
<p>Anfrage der Prüfung einer Teilverordnungseinschränkung für Lasmiditan</p> <p>Die Anwendung von Lasmiditan ist gemäß Empfehlung der Leitlinie einzig für Patienten mit Triptan-Kontraindikationen und Triptan-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versagen vorgesehen, also der Patientengruppen mit dem höchsten therapeutischen Bedarf in der Vergangenheit, da es für diese Patientengruppen vor Einführung von Lasmiditan keine zugelassenen Therapieoptionen gab.</p> <p>Lilly unterstützt die Einschränkung der Lasmiditan-Anwendung gemäß Leitlinie und bittet den G-BA zu prüfen, ob die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Teilverordnungseinschränkung von Lasmiditan für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und Triptan-Versagen gemäß §92 Abs. 1 Satz 1 Teilsatz 4 Alt. 2 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Die Voraussetzungen für eine solche Teilverordnungseinschränkung liegen nach Auffassung von Lilly vor. Ursprünglich hatte der Gesetzentwurf zum AMVSG vom 07.11.2016 einen solchen Teilverordnungs Ausschluss auf Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers vorgesehen, soweit ein Zusatznutzen nicht belegt ist und die Verordnungseinschränkung zur Sicherstellung der Versorgung von einzelnen Patientengruppen erforderlich ist (BT-Drs. 18/10208, Seite 9). Diese Regelung ist zwar letztlich nicht Gesetz geworden, aber dies ist durch den Gesundheitsausschuss ausführlich begründet worden unter Verweis, dass die Regelung entbehrlich sei, weil der G-BA bereits nach §92 Absatz 1 Satz 1 legitimiert ist. Dazu führt er aus (BT-Drs. 18/11449, Seite 34):</p> <p>„Der Gemeinsame Bundesausschuss kann bereits nach § 92 Absatz 1 Satz 1 die Verordnung von Arzneimitteln wegen Unwirtschaftlichkeit einschränken oder ausschließen, wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Diese Vorgaben sind ausreichend. (...) Liegt für ein Arzneimittel eine Nutzenbewertung vor</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und ist der Zusatznutzen nicht belegt, so ist regelhaft davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen zur Verfügung steht.“</p> <p>Ebenfalls wird in der Begründung der Beschlussempfehlung darauf hingewiesen, dass der G-BA einen Beschluss über die Verordnungseinschränkung zeitgleich mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung fassen kann. Die ursprünglich vorgesehene Verordnungseinschränkung sollte es gerade den Verhandlungsparteien ermöglichen, einen Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der für die Patientengruppe angemessen ist, für die das Arzneimittel innerhalb der Verordnungseinschränkung noch erstattungsfähig sein sollte. So liegt die Sachlage bei Lasmiditan. Der angeregte Teilverordnungsausschluss ist möglich und entspricht auch den gesetzlichen Vorstellungen.</p> <p>Für eine Teilverordnungseinschränkung spricht ferner der Rechtsgedanke in § 35 Abs. 1b Satz 9 SGB V. Danach soll ein Arzneimittel, das von einer Festbetragsgruppe freigestellt wird, weil es einen höheren Nutzen nur für einen Teil der Patienten hat, nur für diese Anwendung wirtschaftlich sein. Die Einzelheiten sollten in der Arzneimittel-Richtlinie geregelt werden. Auch in den Tragenden Gründen zum Nicht-Einstufungsbeschluss vom 17.11.2022 zu Lasmiditan hat der G-BA deutlich gemacht, dass § 35 einerseits und § 35a andererseits so miteinander zu harmonisieren sind, dass man zu einem insgesamt zielführenden Ergebnis kommt. Eine Teilverordnungseinschränkung wäre ein solches zielführendes Ergebnis.</p> <p>Ohne Teilverordnungseinschränkung ist es absehbar, dass unter Anlegung üblicher Maßstäbe die Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V schwerlich zu einem einvernehmlichen und</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
akzeptablen Ergebnis kommen. Insbesondere begrenzend ist hier der preisliche Anker, der in der Erstattungsbetragsverhandlungen zugrunde gelegt werden wird.	
<p>Zusammenfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan bei Patienten mit Triptan-Kontraindikation und Triptan-Versagen</p> <p>Wie zuvor beschrieben, bietet Lasmiditan für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation und für Patienten mit Triptan-Versagen einen erheblichen medizinischen Mehrwert. Dies soll wie folgt kurz zusammengefasst werden.</p> <p><i>Lasmiditan bei Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation</i></p> <p>Im Dossier, Modul 4, wurde eine metaanalytische Auswertung patientenindividueller Daten aus den Phase 3 RCT LAHJ und LAHK präsentiert, die untersuchte, ob das Vorliegen von kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen die Effekte von Lasmiditan potenziell modifiziert. Aus dieser Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen hinsichtlich des Erreichens von Kopfschmerzfreiheit nach zwei Stunden und der untersuchten unerwünschten Ereignisse.</p> <p>Des Weiteren wird in der vorliegenden Stellungnahme auf eine weitere, veröffentlichte Analyse von Krege et al. [8] verwiesen, die gepoolte Patientendaten aus vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien analysierte. Von den 5.704 untersuchten Patienten hatten 207 (3,6%) mindestens eine Kontraindikation für Triptane. Eine Gesamt-Subgruppenanalyse ergab, dass die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile von Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und ohne Triptan-</p>	<p>Bei den im Dossier vorgelegten Studien LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAJ (CENTURION) handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, welche Lasmiditan gegenüber Placebo bei der Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura vergleichen. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kontraindikationen ähnlich waren. In keiner der beiden Subgruppen wurden kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse, die auf eine Vasokonstriktion hinweisen, beobachtet [8].</p> <p>Auch die Wirksamkeit von Lasmiditan hinsichtlich Schmerzfremheit, Schmerzlinderung, Freiheit vom am meisten belastenden Symptom sowie Freiheit von migräne-bedingter Beeinträchtigung - jeweils zwei Stunden nach Lasmiditan-Einnahme – war in den Subgruppen mit und ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen vergleichbar.</p> <p>Zum Beispiel betrug der Anteil der Patienten mit Kopfschmerzfremheit zwei Stunden nach Einnahme von 100 mg Lasmiditan in der Subgruppe der Patienten mit Triptan-Kontraindikation 31,7% und in der Subgruppe der Patienten ohne Triptan-Kontraindikation 30,3%; die Konfidenzintervalle der Odds Ratios von Lasmiditan vs. Placebo überlappten zwischen den Subgruppen.</p> <p>Hinsichtlich des Erreichens einer Freiheit vom am meisten belastenden Symptom zwei Stunden nach Einnahme von 100 mg Lasmiditan betrug der Anteil der Patienten in der Subgruppe der Patienten mit Triptan-Kontraindikation 47,1% und in der Subgruppe der Patienten ohne Triptan-Kontraindikation 45,6%; die Konfidenzintervalle der Odds Ratios von Lasmiditan vs. Placebo überlappten zwischen den Subgruppen.</p> <p>Lasmiditan bei Patienten mit Triptan-Versagen</p> <p>Im Dossier wurden Daten von Patienten mit Triptan-Versagen aus der der LAIJ Studie vorgestellt. Patienten wurden a priori als Triptanversager identifiziert (unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit und Kontraindikation) [2]. 947 (64,4%) Patienten waren Triptan-erfahren, davon erfüllten 66,8% der Patienten die</p>	<p>Bei den im Dossier vorgelegten Studien LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION) handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, welche Lasmiditan gegenüber Placebo bei der Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusammengesetzte Definition eines unzureichenden Ansprechens auf Triptane (n = 633 Patienten). Patienten mit KI machten den geringsten Anteil aus (n = 2) und können vernachlässigt werden.</p> <p>Während der ersten Migräne-Attacke erreichte in beiden Lasmiditan-Armen ein jeweils statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine Kopfschmerzfreiheit zwei Stunden nach Lasmiditan-Einnahme als unter Placebo. Der Effekt war über die folgenden, bis zu drei Migräne-Attacken beständig. Im Lasmiditan 200 mg-Arm bestanden statistisch signifikant weniger Beeinträchtigungen bzgl. der Migränesymptomatik nach der ersten Migräne-Attacke fort als im Placebo-Arm (gemessen mit dem 24-Stunden-MQoLQ) [2].</p> <p>Zudem wird in der vorliegenden Stellungnahme auf die Veröffentlichung von Knievel et al., hingewiesen [7]. Die Veröffentlichung beschreibt eine post-hoc-Analyse gepoolter Daten aus der LAHJ und LAHK Studie. Es wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan bei Patienten, die gut oder unzureichend auf Triptane gemäß einer Frage in der „electronic Case Report Form“ ansprachen, sowie bei Patienten, die Triptan-naiv waren, untersucht. Unabhängig vom Ansprechen auf Triptane zeigte Lasmiditan eine höhere Wirksamkeit als Placebo. Auch das Sicherheitsprofil war zwischen den Subgruppen vergleichbar.</p>	<p>ohne Aura vergleichen. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.5	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>Die Nutzenbewertung von Lasmiditan ist gemäß G-BA nicht differenziert nach Patientengruppen mit und ohne Triptan-Kontraindikation bzw. Triptan-Versagen durchzuführen, sondern für die gesamte Zielpopulation unter Festlegung <u>einer</u> ZVT: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen).</i></p> <p><i>Die vom G-BA festgelegte ZVT lässt die Patientengruppen mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation und Triptan-Versagen außer Acht, da Triptane weder leitliniengerecht noch zulassungskonform bei diesen Patientengruppen eingesetzt werden können. Lilly weist darauf hin, dass aus medizinischen Gründen aufgrund mangelnder Alternativen bei der Wahl der Therapieoptionen neben der einzelnen Attacke auch die Grunderkrankung der Migräne und deren Komorbiditäten berücksichtigt werden müssen. Lilly führt im Dossier als Beispiel die Anwendung von Prophylaktika auf, welche von der AWMF-Leitlinie empfohlen werden, falls</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Attacken auf Akuttherapien (inkl. Triptane) nicht ansprechen, oder Patienten die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren.</i></p> <p><i>Im IQWiG-Bericht [1] wird dieser Ansatz von Lilly als nicht sachgerecht bewertet. Begründet wird dies im Bericht, das vorliegende Anwendungsgebiet umfasse die konkrete Situation der Behandlung einer akuten Migräneattacke mit dem Ziel einer kurzfristigen Linderung der Kopfschmerzen, der am meisten belastenden Begleitsymptome und Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit der Patienten, nicht jedoch die Behandlung einer episodischen oder chronischen Migräne im Verlauf.</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Bereits im vorherigen, einleitenden Teil der vorliegenden Stellungnahme wurde die Problematik der festgelegten ZVT erörtert. Im IQWiG-Bericht wird die im Dossier beschriebene Argumentation von Lilly stark verkürzt wiedergegeben. Daher wird an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass nach Auffassung von Lilly die festgelegte ZVT <u>speziell</u> für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und Triptan-Versagen medizinisch nicht gerechtfertigt ist.</p> <p>Im Folgenden soll vertiefend zu den Ausführungen im oberen Teil der vorliegenden Stellungnahme („Allgemeine Aspekte“) aus zulassungsrechtlicher Sicht und aus Sicht einer Leitlinien-konformen Behandlung die vor Inverkehrbringung von Lasmiditan bestandene Versorgungslücke beleuchtet werden, und zwar differenziert nach</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und Patienten mit Triptan-Versagen.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme wird auf folgende zwei Quellen mit weithin anerkannten Behandlungsempfehlungen verwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none">• AWMF-Leitlinie [9]• Konsensus Statement der Europäischen Kopfschmerzgesellschaft und Europäischen Akademie für Neurologie [10] <p>Die folgende Abbildung zeigt den Algorithmus zur Akutbehandlung für Migräne-Attacken (modifiziert und vereinfacht nach [9, 10]).</p>	<p>mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="302 558 862 1093"> <p>Erstlinie</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;">NSAR</div> <p style="text-align: center; font-size: small;">↓ Bei Versagen von NSAR oder mittelschweren bis schweren Attacken</p> <p>Zweitlinie</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;"> Orale Triptane ↓ Nicht-orale Triptane </div> <p style="text-align: center; font-size: small;">↓ Bei Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen</p> <p>Drittlinie</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;">Rimegepant oder Lasmiditan</div> </div> <p><i>Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen</i></p> <p>Für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen existieren außer Lasmiditan (Rimegepant ist bislang nicht in Deutschland in Verkehr gebracht worden) keine zugelassenen und verfügbaren Therapieoptionen, wie der G-BA im Jahr 2022 selbst feststellte [5].</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf oben gemachte Aussagen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom G-BA festgelegte ZVT bestehend aus Triptanen und NSAR ist für diese Patientengruppe aus folgenden Gründen nicht adäquat:</p> <p><i>1. Zulassung der Triptane</i></p> <p>Die Anwendung von Triptanen ist zulassungsrechtlich kontraindiziert bei Vorliegen kardiovaskulärer Vor- und Begleiterkrankungen.</p> <p>Triptane verursachen pharmakologisch eine Vasokonstriktion (Gefäßengstellung). Potenziell kann dadurch das Risiko für das Auftreten z.B. schwerer ischämischer Ereignisse, wie Schlaganfall und TIA, bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erhöht werden. Auch wenn diese Ereignisse selten auftreten, und die Studienergebnisse hierzu heterogen sind [13], ist das Risiko adäquat zu berücksichtigen.</p> <p><i>2. Therapieempfehlungen gemäß AWMF Leitlinie und Consensus-Statements.</i></p> <p>Aus der aktuellen AWMF-Leitlinie und den Consensus-Empfehlungen geht eindeutig hervor, dass für die Behandlung von Patienten mit Triptan-Kontraindikationen entweder Lasmiditan oder Gepante (letztere in Deutschland derzeit nicht verfügbar) infrage kommen. Es wird hingegen keine Empfehlung für die Anwendung von Triptanen bei Vorliegen von Triptan-Kontraindikationen ausgesprochen [9, 10].</p> <p><i>3. Stellenwert der NSAR</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus der Formulierung „Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation“ geht bereits hervor, dass diese Patientengruppe ein Triptan als Zweitlinientherapie bedürfte, es aber aufgrund der Kontraindikation höchstens Off-Label mit den damit verbundenen potenziellen Risiken verschrieben bekommen könnte. Dennoch soll aus Gründen der Vollständigkeit auch auf die Rolle der NSAR für die Akutbehandlung der Migräne-Attacke eingegangen werden:</p> <p>a. NSAR sind gemäß Leitlinie und Consensus Empfehlungen eine Erstlinien-Option bei schwächeren Migräne-Attacken, bevor die Triptane in der Zweitlinie für schwerere Attacken bzw. bei NSAR-Versagen angewendet werden. NSAR werden <u>nicht</u> zur Behandlung von Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen empfohlen [9, 10], zumal die Anwendung von NSAR selbst mit kardiovaskulären Risiken einhergeht, siehe nächster Punkt b).</p> <p>Daher ist es medizinisch fragwürdig, Patienten in der „Zweitliniensituation“ zurück in die Erstlinie mit den schwächer wirksamen NSARs zu „deeskalieren“, obwohl die Patienten eigentlich eine wirksamere Therapieoptionen als NSAR zur Kontrolle ihrer Migräne-Kopfschmerzen benötigen.</p> <p>Über die anderen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA wird nach Wissen von Lilly in ähnlichen Konstellationen eine Deeskalation in frühere Therapielinien <u>nicht</u> als ZVT festgelegt. Ein derartiges Vorgehen im Falle</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen erschließt sich nicht und ist nicht im Sinne der betroffenen Patienten.</p> <p>b. Zudem bestehen für NSAR Warnhinweise für die Anwendung bei Patienten mit kardiovaskulären Vor- oder Begleiterkrankungen. Neben der geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu den Triptanen ist dies ein weiterer gewichtiger Grund, diese Patientengruppe <u>nicht</u> mit NSAR zu behandeln.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen weder Triptane noch NSAR gemäß Leitlinie- bzw. Zulassung anzuwenden sind, und darüber hinaus auch keine anderen zugelassenen Alternativen außer Lasmiditan existieren, die derzeit in Deutschland verfügbar sind.</p> <p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist es daher auch ausgeschlossen, Evidenz ggü. diesen ZVT zu generieren, da die Durchführung klinischer Studien aus medizinisch-ethischen Gründen nicht gerechtfertigt und machbar ist. Somit ist auch kein Zusatznutzen ableitbar. Der erhebliche medizinische Mehrwert von Lasmiditan ergibt sich speziell für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen, da zuvor eine signifikante therapeutische Lücke bestand, und nun die Versorgung dieser Patientengruppe gewährleistet ist.</p> <p>Patienten mit Triptan-Versagen</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patienten mit Versagen auf orale Triptane (v.a. aufgrund unzureichender Wirksamkeit) steht z.B. Sumatriptan in der nasalen und subkutanen Verabreichungsform zur Verfügung.</p> <p>Sind sowohl die oralen als auch nicht-oralen Triptane erfolglos ausgeschöpft, sehen die nationalen und internationalen Behandlungsempfehlungen Lasmiditan oder Rimegepant (letzteres bislang in Deutschland nicht verfügbar) in der Letztlinie vor.</p> <p>Ein Wechsel bei Triptan-Versagen auf NSAR ist aus ähnlichen Gründen medizinisch nicht angezeigt, wie sie für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen beschrieben wurden.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf oben gemachte Aussagen verwiesen.</p>
II.7 ff.	<p>Herleitung der Patientenzahlen</p> <p><i>Im IQWiG-Bericht wird der Vorgehensweise von Lilly zur Bestimmung der Patientenzahlen weitgehend zugestimmt. Allerdings wird angemerkt, dass die Größe der GKV-Zielpopulation eine Unterschätzung darstellen könnte, da im Gegensatz zum Vorgehen von Lilly auch Patienten berücksichtigt werden müssten, die keinen Arzt aufsuchen und die Kopfschmerzen mit nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln behandeln.</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Im Dossier von Lilly wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Label über die versorgungsrelevante, administrative Prävalenz von Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose ermittelt [2]. Da es sich</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegte Patientenzahl stellt eine Unterschätzung dar, da die für die Herleitung der Patientenzahl herangezogene</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Lasmiditan um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel handelt, lassen sich Patienten, die keinen Arzt konsultieren und die Migräne-Attacken mit Rezept-freien NSAR/Triptanen zufriedenstellend kontrollieren, nicht der Lasmiditan-Zielgruppe zuordnen.</p> <p>Wie bereits oben ausgeführt, umfassen die laut Leitlinie beschriebenen Patientengruppen, für die Lasmiditan empfohlen wird, Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und Patienten mit Triptan-Versagen.</p> <p>Lilly erkennt an, dass Lasmiditan die Anwendung von Triptanen nicht ersetzen soll, wenn diese ausreichend wirksam und verträglich sind und wenn keine Triptan-Kontraindikationen vorliegen. Die Anwendung von Lasmiditan ist allein für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen und Triptanversagen vorgesehen, also der Patientengruppen mit dem höchsten therapeutischen Bedarf in der Vergangenheit. Allein für diese Patientengruppen erstrebt Lilly die Sicherstellung der Versorgung über eine Teilverordnungseinschränkung.</p> <p>Entsprechend wurden im Dossier basierend auf einer Routinedatenanalyse der GKV auch jeweils die Größe der Gruppe von Patienten mit Triptan-Kontraindikation und -Versagen dargestellt [2, 18]. Weniger als 5% der Patienten der gesamten Zielpopulation haben demnach eine Triptan-Kontraindikation, benötigen aber ein Triptan (da NSAR nicht ausreichend sind). Knapp über 5% der Patienten haben ein Versagen auf mehr als 2 Triptane. Zusammen genommen sind also nur ca.</p>	<p>Prävalenz der Migräne ausschließlich auf Krankenkassendaten beruht. Grundsätzlich kommen auch Patientinnen und Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura für eine Behandlung mit Lasmiditan infrage, welche bislang apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Akutbehandlung von Migräneattacken eingenommen haben und sich bezüglich ihrer Migräne (noch) nicht in ärztlicher Behandlung befinden. Daher sind nicht alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation hinreichend erfasst.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>10% der Patienten der gesamten Zielpopulation für die Anwendung von Lasmiditan nach Leitlinie potenziell geeignet.</p> <p>Aktuelle, Verordnungsdaten legen nahe, dass ein Großteil der Patienten bereits vor Lasmiditan-Verschreibung Triptane erhielten. Davon hatte ein überproportional hoher Anteil der Patienten eine subkutane Darreichungsform eines Triptans erhalten, also die letzte Eskalationsstufe innerhalb der Gruppe der Triptane gemäß Leitlinie [9]. Diese vorläufigen Daten weisen darauf hin, dass auch im Versorgungsalltag Lasmiditan - wie laut Leitlinie vorgesehen –in der „Letztlinie“ verschrieben wird.</p>	
II.9	<p>Verwurf bei Bedarfsmedikation</p> <p><i>Im IQWiG-Bericht wird zur unteren Grenze des Verbrauchs von Akutanzneimitteln angemerkt, dass bei einer Migräneattacke pro Jahr haltbarkeitsbedingter Verwurf entsteht, wenn – wie vom pU vorgenommen – die größten Packungen veranschlagt werden. Bei der Wahl der Packungsgröße sei dies zu berücksichtigen.</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Im Dossier wurden u.a. exemplarisch die Kosten zur Behandlung einer singulären Migräne-Attacke für eine bessere Vergleichbarkeit der Arzneimittelkosten dargestellt. Mit dieser Darstellung sollte nicht angedeutet werden, dass Patienten nur eine Attacke im Jahr haben (diese Annahme entspricht nicht der Realität [19], sie dient ausschließlich</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Jahrestherapiekosten sind in Abhängigkeit der Attackenhäufigkeit patientenindividuell unterschiedlich. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit werden die Kosten für eine exemplarische Spanne von 1 bis 60 Migräneattacken pro Jahr angegeben.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anschauungszwecken). Vielmehr haben Patienten in der Regel mehrere Attacken im Jahr, wobei die Häufigkeit patientenindividuell stark variiert, von einer bis zu mehreren Attacken im Monat. Daher ist es in diesem Zusammenhang unmöglich, etwaige Verwürfe zu antizipieren bzw. zu quantifizieren.</p> <p>Die Packungsgrößen der jeweiligen Arzneimittel sind verhältnismäßig klein in Relation zur möglichen Anzahl der Migräne-Attacken. Daher ist davon auszugehen, dass keine relevanten haltbarkeits-bedingten Verwürfe entstehen.</p>	<p>Es wird für die Berechnung die jeweils wirtschaftlichste Packungsgröße veranschlagt.</p>
II.10	<p>Zolmitriptan-Verbrauch</p> <p><i>Zur unteren Grenze des Verbrauchs von Zolmitriptan als intranasale Anwendung veranschlagt der pU 2,5 mg pro Migräneattacke. Jedoch ist Zolmitriptan in dieser Darreichungsform ausschließlich in der Wirkstärke 5 mg verfügbar. Abweichend vom Vorgehen des pU ist der Fachinformation keine Verabreichung einer halben Dosis, die 2,5 mg entsprechen würde, zu entnehmen.</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Lilly folgt der Anmerkung des IQWiG und nimmt als Untergrenze und als empfohlene Dosis die 5 mg Wirkstärke an.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird für die Berechnung die jeweils wirtschaftlichste Darreichungsform veranschlagt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.10	<p>Erörterung zur oberen Grenze des Verbrauchs von Akutarzneimitteln - Angriff vs. (wiederkehrende) Kopfschmerzen</p> <p><i>Im IQWiG-Bericht wird kommentiert, dass die Angaben im Dossier zur oberen Grenze des Verbrauchs der Akutarzneimittel (mit Ausnahme von Lasmiditan und Eletriptan) überschätzt sind. Der Grund hierfür sei, dass je Migräneattacke die der jeweiligen Fachinformation zu entnehmende maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden veranschlagt wurde, d.h. mindestens 2 Dosen je Migräneattacke. Den Fachinformationen sei jedoch zu entnehmen, dass die maximale Dosis nur als Summe für mehrere Angriffe innerhalb von 24 Stunden gilt. Je Migräneattacke hingegen soll keine zweite Dosis eingenommen werden</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Bei wiederkehrendem Kopfschmerz nach initialer Besserung durch Gabe der Triptane, kann eine zweite Einnahme des jeweiligen Triptans innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Haben die Patienten allerdings bereits nicht ausreichend auf die erste Anwendung angesprochen, so wird eine zweite Dosis nicht empfohlen.</p> <p>Im Dossier von Lilly wird vom Fall des wiederkehrenden Kopfschmerzes ausgegangen, um die obere Grenze des Verbrauchs darzustellen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen zum Verbrauch bei wiederkehrenden Kopfschmerzen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.10	<p>Berechnung der Kosten für Sumatriptan s.c.</p> <p><i>Für die obere Grenze von Sumatriptan als subkutane Injektion veranschlagt der pU in seiner Berechnung – abweichend von seiner Angabe in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.3) – als Apothekenabgabepreis 392,99 € statt der in der Lauer-Taxe zum 01.03.2023 angegebenen 389,99 € je Packung zu 12 Stück.</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Der Preis von 389,99 € je Packung zu 12 Stück ist im IQWiG Bericht korrekt dargestellt, und im Dossier des pU ein editorielle Fehler.</p> <p>Wie folgt wird der Apothekenabgabepreis von 389,99 € als Basis für die Berechnung verwendet. Die berichtigte Herleitung der Kosten ist wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Empfohlene Dosis bei einer Migräneattacke entspricht 30,84 €- Maximale Dosis bei einer Migräneattacke entspricht 61,67 €- Empfohlene Dosis bei 60 Migräneattacken im Jahr entspricht 1.850,10 €- Maximale Dosis bei 60 Migräneattacken im Jahr entspricht 3.700,20 €	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird für die Berechnung die jeweils wirtschaftlichste Darreichungsform veranschlagt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.10	<p>Herstellerrabatt</p> <p><i>Gemäß IQWiG-Bericht ist für Eletriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan als Tabletten und Zolmitriptan als Tabletten vom pU kein Herstellerrabatt veranschlagt worden, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde, sondern den in der Lauer-Steuer zum 01.03.2023 für die jeweilige Packung angegebenen Herstellerrabatt.</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Lilly vertritt die Ansicht, dass der angegebene Herstellerrabatt im Dossier aus der Lautersteuer der entscheidende Rabatt ist. Dieser Rabatt stellt die realen Kosten zu Lasten der GKV dar, da der Herstellerrabatt auf Basis des jeweiligen Festbetrags zu einer Unterschätzung der Kosten führen würde.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (nach § 130 und § 130 a SGB V), berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.</p>
II.11	<p>Orale vs. nicht-orale Darreichungsform der Triptane</p> <p><i>Wie im IQWiG-Bericht beschrieben, stellt für Sumatriptan und Zolmitriptan die Darreichungsform Tabletten – sofern sie für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten infrage kommt – eine wirtschaftlichere Option dar als die intranasale Darreichungsform. Zusätzlich stellen für Sumatriptan sowohl die Darreichungsform Tabletten als auch die intranasale Darreichungsform – sofern sie für die jeweilige Patientin bzw.</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>den jeweiligen Patienten infrage kommt bzw. kommen – eine wirtschaftlichere Option dar als die subkutane Darreichungsform.</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Der behandelnde Arzt trifft die Auswahl zwischen oralen und nicht-oralen Triptan-Therapien nicht auf Grundlage der entstehenden Kosten bzw. Wirtschaftlichkeit, sondern ausschließlich aus der medizinischen Notwendigkeit heraus [9]. Zunächst werden orale Triptane verschrieben. Wenn diese nicht ausreichend wirksam sind (oder der Wirkeintritt zu langsam ist), erfolgt der nächste Behandlungsversuch mit den nasalen und subkutanen Triptanen, da diese in ihrer Wirksamkeit stärker sind.</p>	<p>Es wird für die Berechnung die jeweils wirtschaftlichste Darreichungsform veranschlagt.</p>
	<p>Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Lasmiditan eingesetzt werden können</p> <p><i>Nach Auffassung des G-BA können Rimegepant und Lasmiditan aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung kombiniert werden.</i></p> <p><u>Stellungnahme mit Begründung:</u></p> <p>Die Sicherheit dieser Kombination kann nicht beurteilt werden, da diese Kombination bislang nicht in klinischen Studie untersucht wurde. Die Leitlinie empfiehlt die gleichzeitige Gabe von Lasmiditan und Rimegepant nicht. Zudem ist Rimegepant in Deutschland zum Zeitpunkt der vorliegenden Stellungnahme nicht in Verkehr gebracht worden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</p> <p><u>Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen</u></p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher erfüllt aus Sicht von Lilly die Kombination von Lasmiditan und Rimegepant nicht die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V.	Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Lasmiditan (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2023.
2. Lilly Deutschland GmbH *Dossier zur Nutzenbewertung von Lasmiditan nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO*. 2023.
3. Lilly Deutschland GmbH *Fachinformation - RAYVOW® 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten*. 2022.
4. Ferrari, M.D., et al., *Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials*. *Lancet*, 2001. **358**(9294): p. 1668-75.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Lasmiditan), Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Selektive Serotonin-5HT₁-Agonisten, Gruppe 1, in Stufe 2*. 2022.
6. Beauchene, J.K. and T.L. Levien, *Lasmiditan: Acute Migraine Treatment Without Vasoconstriction. A Review*. *J Pharm Technol*, 2021. **37**(5): p. 244-253.
7. Knievel, K., et al., *Lasmiditan for the acute treatment of migraine: Subgroup analyses by prior response to triptans*. *Cephalalgia*, 2020. **40**(1): p. 19-27.
8. Krege, J.H., et al., *Lasmiditan for Patients with Migraine and Contraindications to Triptans: A Post Hoc Analysis*. *Pain Ther*, 2022. **11**(2): p. 701-712.
9. Diener, H.C., S. Förderreuther, and P. Kropp *S1-Leitlinie - Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne*. 2022.
10. Eigenbrodt, A.K., et al., *Diagnosis and management of migraine in ten steps*. *Nat Rev Neurol*, 2021. **17**(8): p. 501-514.
11. Mitsikostas, D.D., *Rimegepant for migraine: acute efficacy beyond the USA*. *Lancet Neurol*, 2023. **22**(6): p. 456-457.
12. Diener, H.C., et al., *Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: A position statement of the International Headache Society*. *Cephalalgia*, 2021. **41**(3): p. 279-293.
13. Roberto, G., et al., *Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies*. *Cephalalgia*, 2015. **35**(2): p. 118-31.
14. Diener, H.C., et al., *Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache*. *Lancet Neurol*, 2019. **18**(9): p. 891-902.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-305: Lasmiditan*. 2023.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Aufforderung zur Dossiereinreichung für die Nutzenbewertung nach § 35a 5GB V 2022-B-275*. 2022.
17. Dong, Y.H., et al., *Comparative cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with hypertension: a population-based cohort study*. *Br J Clin Pharmacol*, 2018. **84**(5): p. 1045-1056.
18. Gendolla, A., et al., *Epidemiology, Demographics, Triptan Contraindications, and Prescription Patterns of Patients with Migraine: A German Claims Database Study*. *Neurol Ther*, 2022. **11**(1): p. 167-183.

19. Payne, K.A., et al., *The International Burden of Migraine Study (IBMS): study design, methodology, and baseline cohort characteristics*. Cephalalgia, 2011. **31**(10): p. 1116-30.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	07.08.2023
Stellungnahme zu	Lasmiditan (Rayvow®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juli 2023 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lasmiditan (Rayvow®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1581 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6594/2023-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lasmiditan_D-932.pdf).</p> <p>Die Nutzenbewertung in IQWiG-Bericht Nr. 1581 zu Lasmiditan bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für die Population dieser Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten, für die Akutbehandlung angezeigt ist, wie folgt fest:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Ziel dieses IQWiG-Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lasmiditan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) ist ebenfalls in der Indikation der Akuttherapie der Migräne aktiv und nimmt zum untenstehenden Thema Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Therapeutischer Bedarf in der Akuttherapie der Migräne	
<p>Therapeutischer Bedarf in der Migräneprophylaxe</p> <p>Migräne ist eine häufige neurologische Erkrankung, die durch Anfälle von Kopfschmerzen gekennzeichnet ist, oft begleitet durch Appetitlosigkeit, Licht- oder Geräuschempfindlichkeit, sowie Übelkeit und Erbrechen (1). In Deutschland liegt die 12-Monatsprävalenz bei Frauen bei 14,8 % und bei Männern bei 6,0 % (2). Eine Migräneerkrankung bedeutet für die Patienten schwerwiegende Auswirkungen auf viele Lebensbereiche, wie zum Beispiel die physische und mentale Gesundheit, Karriere und finanzielle Situation (3, 4). Auf Grund dieser hohen Belastung im Alltag ist eine schnell wirksame und effektive Akutmedikation zur Reduktion der Symptomatik notwendig.</p> <p>Insbesondere bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten oder solchen, die für eine Behandlung mit Triptanen nicht in Frage kommen oder bei denen diese nicht mehr effektiv sind, besteht ein</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischer Bedarf nach neuen Therapieoptionen. Während nicht-steroidale Antirheumatika im Rahmen der Leitlinie für leichtere Attacken empfohlen werden, sollten für mittelschwere und schwere Attacken Triptane eingesetzt werden (5). Allerdings dürfen diese nicht bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen angewendet werden (5). Zudem können bei häufigem Nicht-Ansprechen auf mehrere unterschiedliche Triptane, diese als Triptan-resistent klassifiziert werden (6), sodass auch hier eine Notwendigkeit für neue innovative Therapien vorliegt.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>AbbVie sieht aufgrund der starken Beeinträchtigung des Alltags der Patientinnen und Patienten und der Limitationen der bisherigen Akutmedikationen weiterhin einen hohen medizinischen Bedarf für innovative Medikamente im Bereich der Akuttherapie der Migräne.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Society IH. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
2. Porst M, Wengler A, Leddin J, von der Lippe E, Anton A, Ziese T, et al. Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. Journal of Health Monitoring 2020;5(S6):2-24.
3. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Murray S, Dumas PK, Adams AM, et al. Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. Headache. 2019;59(8):1286-99.
4. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. J Neurol. 2013;260(8):1960-9.
5. Diener H-C, Förderreuther S, Kropp P, al. e. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie,2022. Available from: <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene>.
6. Sacco S, Lampl C, Amin FM, Braschinsky M, Deligianni C, Uluduz D, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. J Headache Pain. 2022;23(1):133.

5.3 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	07. August 2023
Stellungnahme zu	Lasmiditan (RAYVOW®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Lasmiditan zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) festgelegt.⁸</p> <p>Pfizer stimmt dem pU zu, dass eine patientenindividuelle Behandlung mit Triptanen und/ oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) für einzelne Patient:innen keine langfristige Behandlungsoption ist.</p> <p>Eine neue Publikation mit dem Titel „<i>What do patients’ efficacy and tolerability ratings of acute migraine medication tell us? Cross-sectional data from the DMKG Headache Registry</i>“⁹ bestätigt, dass nur 58,6% der Patient:innen die Wirksamkeit ihrer Akuttherapie bestehend aus</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem</p>

⁸ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/949/#zweckmaeige-vergleichstherapie>

⁹ Ruscheweyh R, Dresler T, Förderreuther S, et al. What do patients’ efficacy and tolerability ratings of acute migraine medication tell us? Cross-sectional data from the DMKG Headache Registry. *Cephalalgia*. 2023;43(5)

Stellungnehmer: Pfizer Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Triptanen und/ oder NSAR als „sehr gut/ gut“ einschätzen. Die Verträglichkeit wurde von 73,5% als „sehr gut/ gut“ beurteilt. Für die Patient:innen in dieser Auswertung spielte die Wirksamkeit eine größere Rolle als die Verträglichkeit bei der Bewertung des Behandlungserfolges.</p> <p>Das heißt für ca. 40% der Patient:innen kann geschlussfolgert werden, dass eine patientenindividuelle Therapie bestehend aus Triptanen und NSAR nicht adäquat zur Akutbehandlung der Migräne ist. Dies sollte in der Bestimmung der zVT durch den G-BA berücksichtigt werden.</p> <p>Fazit:</p> <p>Pfizer sieht entsprechend der S1-Leitlinie „<i>Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne</i>“¹⁰ eine Patientenpopulation, die entweder eine Kontraindikation gegen Triptane hat oder bei der Analgetika/ NSAR oder Triptane nicht ausreichend wirksam sind. Diese Patientenpopulation kann man lediglich im Rahmen einer Best Supportive Care-Behandlung erreichen.</p> <p>Benennung von Kombinationen</p>	<p>Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.</p> <p>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</p>

¹⁰ Diener H.-C., Förderreuther S., Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2022;Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Stellungnehmer: Pfizer Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA benennt als Kombination Rimegepant (Vydura). Pfizer widerspricht der Benennungspraxis des G-BA.</p> <p>In § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V sind die Vorgaben zur Benennung wie folgt festgelegt: <i>„In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt“</i>. Die Kombinationsbenennung ist nur für Arzneimittel zulässig, die arzneimittelrechtlich für die spezifische Kombinationstherapie zugelassen sind. Ohne klinische Studien, die die Sicherheit und die Effektivität dieser Kombinationstherapie bestätigen, ist es nicht möglich eine fundierte medizinische Beurteilung dieses Behandlungsansatzes abzugeben.</p>	<p><u>Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>

Literaturverzeichnis

1. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/949/#zweckmaeige-vergleichstherapie>
2. Ruscheweyh R, Dresler T, Förderreuther S, et al. What do patients' efficacy and tolerability ratings of acute migraine medication tell us? Cross-sectional data from the DMKG Headache Registry. Cephalalgia. 2023;43(5)
3. Diener H.-C., Förderreuther S., Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2022; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

5.4 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.08.2023
Stellungnahme zu	Lasmiditan (Rayvow)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Lasmiditan (Rayvow) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lasmiditan ist zugelassen für Erwachsene, die in der Kopfschmerzphase von Migräneattacken mit oder ohne Aura eine Akutbehandlung benötigen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5-HT1-Rezeptoragonisten und nicht steroidaler Antirheumatika fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Studie identifiziert werden konnte. Dies entspricht auch der Einschätzung des Herstellers im Dossier.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo:</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Mono-therapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegen-stünde (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arznei-mittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen</p>	<p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p>Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das</p>	<p>„bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.</p> <p>Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der</p>	<p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. im Anwendungsgebiet zur Behandlung der HIV-Infektion fiktive Kombinationstherapien aus Fixkombinationen aufs gröbste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Ähnlich abwegige Benennungen finden sich im Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen). Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zu-nehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	<p><u>Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

Datum	<< 07.August2023 >>
Stellungnahme zu	<< Lasmiditan/Rayvow>>
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DKMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus als Agonist am 5HT1F-Rezeptor unterscheidet sich Lasmiditan von den bisher verfügbaren Migränemitteln, den Triptanen, die als Agonisten an 5HT1B- und 5HT1D-Rezeptoren wirken deutlich, da die hochselektive Aktivierung nur des 5HT1F-Rezeptors nicht zu einer Vasokonstriktion führt [1]. Damit bestehen beim Einsatz von Lasmiditan im Unterschied zu den Triptanen keine Kontraindikationen im Bezug auf zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen, wie sie für die Triptane bestehen und ca. 14,5% der Migränepatienten betreffen [2]. Eine [3] der beiden randomisierten kontrollierten zulassungsrelevanten Studien [3,4] mit Lasmiditan schloss sowohl Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren als auch solche mit kardiovaskulären Vorerkrankungen ein. Bei knapp 80% der Studienteilnehmer lag mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor vor. Diese Studie [3] schloss auch Patienten in Deutschland ein. Die Studiendaten belegen somit die Sicherheit in diesem Patientenkollektiv. Aus diesem Grund ist es aus Sicht der DMKG im Sinne einer optimalen Patientenversorgung notwendig, den Wirkstoff Lasmiditan bei Patienten mit Migräne und solchen vaskulären Vorerkrankungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnen zu können. Im klinischen Alltag besteht für diese Patientengruppe ansonsten ein Versorgungsproblem, da bei Kontraindikationen formal nicht auf ein Triptan zurückgegriffen werden kann. Alternativ empfohlene Substanzen wie NSAR sind für einen Teil der Patientengruppe unzureichend wirksam und werden darüberhinaus ebenfalls bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen nicht empfohlen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.</p>

Stellungnehmer: DKMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für eine zweite Gruppe von an Migränepatienten ist Lasmiditan aus Sicht der DMKG sinnvoll, um ein Versorgungsproblem abzuwenden. Es handelt sich um Betroffene, die mit einem Triptan keine ausreichende Wirkung auf den akuten Migränekopfschmerz erreichen, obwohl mehrere orale Triptane bereits zum Einsatz kamen und/oder auch nasale bzw. subkutane Applikationsformen nicht effektiv waren bzw. nicht ausreichend vertragen wurden. Eine Übersicht über die Kriterien, die für unzureichendes Ansprechen und unzureichende Verträglichkeit von Triptanen im Alltag herangezogen werden können wurde aktuell publiziert [5]. Diese Subgruppe hat ebenfalls einen Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die mit den derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten nicht abgedeckt sind. Eine Subgruppenanalyse für Triptan-Non-Responder basierend auf Daten der beiden zulassungsrelevanten placebokontrollierten Studien [3, 4] belegt, dass Lasmiditan für einen Teil dieser Betroffenen eine wirksame und verträgliche Behandlungsoption darstellt [6]. Dabei hatten 45% der Teilnehmer aus beiden Studien Vorerfahrungen mit der Anwendung von Triptanen und von diesen klassifizierten sich 31% als unzureichende Responder auf die zuletzt eingesetzte Substanz. Das Ansprechen auf Lasmiditan unterschied sich dabei nicht zwischen Studienteilnehmern ohne Triptan-Vorerfahrung, solchen mit bislang erfolgreichem Ansprechen auf ein Triptan und solchen mit unzureichender Triptan-Response. Daraus lässt sich ableiten, dass die Chance eines Ansprechens auf Lasmiditan für Migränepatienten mit unzureichendem Triptanansprechen nicht geringer ist als für andere Betroffene. Auch für diese Gruppe, die mit einem Triptan nicht effektiv behandelt werden kann sollte deshalb Lasmiditan als Behandlungsoption zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zur Verfügung stehen.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.</p>

Stellungnehmer: DKMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Auswertung aus Daten des Kopfschmerzregisters der DMKG (www.kopfschmerzregister.de) zeigt, dass unzureichendes Ansprechen auf Triptane häufig ist. Von 2284 Migränepatienten von spezialisierten Zentren und Praxen (mittleres Alter: 39,4 ± 12,8 Jahre, 85,4% Frauen, Kopfschmerztage/Monat: 12,3 ± 8,2), hatten 42,5% eine unzureichende Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit mindestens eines Triptans, 13,1% von ≥2 Triptanen und 3.9% von ≥3 Triptanen [7]. Im Gruppenvergleich zeigte sich außerdem, dass Patienten mit unzureichender Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von Triptanen im Vergleich zu Triptan-Respondern schwerer von der Migräne betroffen sind, mit höherer Kopfschmerzfrequenz ($p < 0.001$), häufigerer Diagnose einer chronischen Migräne ($p < 0.001$), und höherer Kopfschmerzintensität ($p < 0.05$, siehe Abbildung). Insbesondere zeigt sich ein 1,4-facher Anstieg der Kopfschmerzfrequenz, aber ein 2,4-facher Anstieg der kopfschmerzbezogenen Beeinträchtigung (gemessen anhand des Migraine Disability Assessment (MIDAS)) von der Gruppe der Triptan-Responder bis zu den Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ≥3 Triptane ($p < 0.001$), vermutlich bedingt durch die höhere Beeinträchtigung unzureichend behandelter Migräneattacken. Dies zeigt, dass im deutschen Versorgungsalltag bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Triptane eine relevante Unterversorgung besteht. Als alternativer Wirkstoff stellt Lasmiditan somit eine sinnvolle Erweiterung des akuttherapeutischen Algorithmus dar.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<p style="text-align: center;">Fig. 2</p> <p>A Headache days/month</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Days/month</th></tr> <tr><td>Responder (current use, no failure)</td><td>~10</td></tr> <tr><td>Failed 1 triptan</td><td>~12</td></tr> <tr><td>Failed 2 triptans</td><td>~13</td></tr> <tr><td>Failed ≥ 3 triptans</td><td>~15</td></tr> </table> <p>B Chronic migraine</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>% of patients</th></tr> <tr><td>Responder (current use, no failure)</td><td>~22</td></tr> <tr><td>Failed 1 triptan</td><td>~28</td></tr> <tr><td>Failed 2 triptans</td><td>~38</td></tr> <tr><td>Failed ≥ 3 triptans</td><td>~48</td></tr> </table> <p>C MIDAS</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Score</th></tr> <tr><td>Responder (current use, no failure)</td><td>~28</td></tr> <tr><td>Failed 1 triptan</td><td>~42</td></tr> <tr><td>Failed 2 triptans</td><td>~50</td></tr> <tr><td>Failed ≥ 3 triptans</td><td>~68</td></tr> </table> <p>D Preventive medication</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>% of patients</th></tr> <tr><td>Responder (current use, no failure)</td><td>~60</td></tr> <tr><td>Failed 1 triptan</td><td>~58</td></tr> <tr><td>Failed 2 triptans</td><td>~75</td></tr> <tr><td>Failed ≥ 3 triptans</td><td>~85</td></tr> </table>	Group	Days/month	Responder (current use, no failure)	~10	Failed 1 triptan	~12	Failed 2 triptans	~13	Failed ≥ 3 triptans	~15	Group	% of patients	Responder (current use, no failure)	~22	Failed 1 triptan	~28	Failed 2 triptans	~38	Failed ≥ 3 triptans	~48	Group	Score	Responder (current use, no failure)	~28	Failed 1 triptan	~42	Failed 2 triptans	~50	Failed ≥ 3 triptans	~68	Group	% of patients	Responder (current use, no failure)	~60	Failed 1 triptan	~58	Failed 2 triptans	~75	Failed ≥ 3 triptans	~85	
Group	Days/month																																								
Responder (current use, no failure)	~10																																								
Failed 1 triptan	~12																																								
Failed 2 triptans	~13																																								
Failed ≥ 3 triptans	~15																																								
Group	% of patients																																								
Responder (current use, no failure)	~22																																								
Failed 1 triptan	~28																																								
Failed 2 triptans	~38																																								
Failed ≥ 3 triptans	~48																																								
Group	Score																																								
Responder (current use, no failure)	~28																																								
Failed 1 triptan	~42																																								
Failed 2 triptans	~50																																								
Failed ≥ 3 triptans	~68																																								
Group	% of patients																																								
Responder (current use, no failure)	~60																																								
Failed 1 triptan	~58																																								
Failed 2 triptans	~75																																								
Failed ≥ 3 triptans	~85																																								
<p>Zusammenfassend halten wir es also für unabdingbar, in Deutschland Lasmiditan zu Lasten der GKV für Patienten:</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen, keine Daten zur</p>																																								

Stellungnehmer: DKMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Kontraindikationen gegen Triptane mit unzureichendem Ansprechen auf Triptane mit unzureichender Verträglichkeit von Triptanen verfügbar zu machen, um einen bislang nicht gedeckten Versorgungsbedarf zu erfüllen.</p>	<p>Bewertung des Zusatznutzens von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bei den im Dossier vorgelegten Studien LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION) handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, welche Lasmiditan gegenüber Placebo bei der Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura vergleichen. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. M L Cohen, K Schenck. Contractile responses to sumatriptan and ergotamine in the rabbit saphenous vein: effect of selective 5-HT(1F) receptor agonists and PGF(2alpha). *Br J Pharmacol* 2000;131:562-8.
2. Gendolla A, Rauer N, Kraemer S, Schwerdtner I, Straube A. Epidemiology, Demographics, Triptan Contraindications, and Prescription Patterns of Patients with Migraine: A German Claims Database Study. *Neurol Ther* 2022;11:167–183
3. Goadsby PJ, Wietecha L, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, Gaul C. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019;142(7):1894-1904.
4. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91(24):e2222-e2232.
5. De Boer I, Verhagen IE, Portes Souza MN, Ashina M. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia* 2023 Feb;43(2):3331024221143773. doi: 10.1177/03331024221143773.
6. Knievel K, Buchanan AS, Lombard L, et al. Lasmiditan for the acute treatment of migraine: Subgroup analyses by prior response to triptans. *Cephalalgia* 2020;40:19–27.
7. Ruscheweyh R, Gossrau G, Dresler T, Freilinger T, Förderreuther S, Gaul C, Kraya T, Neeb L, Ruschil V, Straube A, Scheidt J, Jürgens TP. Triptan non-response in specialized headache care: cross-sectional data from the DMKG Headache Registry (2023).
Eingereicht bei: *J Headache Pain*

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lasmiditan

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. August 2023
von 11:30 Uhr bis 12.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly):**

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Schwerdtner

Herr Dr. Zschocke

Herr Bölz

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie):**

Herr Straub

Herr Dr. Kappel

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer):**

Frau Dr. Trescher

Frau Dr. Noll

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG):**

Herr PD Dr. Gaul

Herr PD Dr. Jürgens

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 11:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA; Anhörungsmontag. Wir sind jetzt bei der dritten Anhörung, Lasmiditan, kurz und salopp: Akutbehandlung Migräne. Basis der heutigen Anhörung und Basis der Stellungnahmen sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Juni 2023, zu der einerseits der pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland GmbH Stellung genommen hat und andererseits als weitere pharmazeutische Unternehmen AbbVie und Pfizer Stellung genommen haben, außerdem die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft als Fachgesellschaft und der vfa als einziger Verband.

Ich muss zunächst wie üblich die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Ich begrüße für Lilly Frau Professor Kretschmer, Frau Dr. Schwerdtner, Herrn Dr. Zschocke und Herrn Bölz. Für die DMKG begrüße ich Herrn PD Dr. Gaul. – Ich sehe ihn.

(Herr PD Dr. Jürgens (DMKG): Er hat, glaube ich, Probleme mit dem Mikrofon!)

– Okay. Aber Herr PD Dr. Jürgens ist da. Dann hoffen wir, dass Herr Gaul dann noch reinkommt.

Für AbbVie begrüße ich Herrn Straub und Herrn Dr. Kappel, für Pfizer Frau Dr. Trescher und Frau Dr. Noll sowie Herrn Bussiliat für den vfa. Gibt es sonst noch jemanden, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Somit darf ich Frau Professor Kretschmer bitten, uns einzuführen und mitzunehmen. – Frau Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren! Wir sind heute mit dem Wirkstoff Lasmiditan in der Behandlung der akuten Migräne mit und ohne Aura bei Ihnen. Das Team, das hier vor Ort ist, stellt sich vor, sodass Sie wieder Funktion, Name und Gesicht zueinander bringen. Dafür übergebe ich an meine Kollegin Inka Schwerdtner.

Frau Dr. Schwerdtner (Lilly): Mein Name ist Inka Schwerdtner. Ich bin als Ärztin Vertreterin der Medizinischen Abteilung und hier verantwortlich für das Medikament Lasmiditan. – Ich übergebe an meinen Kollegen Jürgen Zschocke.

Herr Dr. Zschocke (Lilly): Mein Name ist Jürgen Zschocke. Ich bin HTA-Manager bei Lilly und verantwortlich für das Lasmiditan-Dossier. – Damit übergebe ich an Herrn Bölz.

Herr Bölz (Lilly): Mein Name ist Sebastian Bölz. Ich bin verantwortlich für die Gesundheitsökonomie bei Lasmiditan. – Ich übergebe wieder an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access.

Wie sich eine akute Migräne anfühlt und welche Einschränkungen und Unsicherheiten damit einhergehen, können hier wahrscheinlich sehr, sehr viele Personen nachvollziehen. Jeder von uns kennt einen Migränepatienten oder ist selbst von Migräneattacken betroffen. Diese Migräneattacken, die bis zu drei Tage andauern können, sind gekennzeichnet von hämmernenden, pochenden Kopfschmerzen, die sich zum Beispiel durch Treppensteigen sogar noch verstärken. Die Kopfschmerzen sind begleitet von Licht- und Lärmempfindlichkeit. Auch kommen häufig Stimmungsschwankungen, Müdigkeit und Konzentrationsprobleme hinzu. Die Auslöser sind vielfältig und reichen von Wetterveränderungen über Stress und Schlafmangel bis zu Alkoholkonsum.

Hierdurch wird deutlich, dass Menschen, die unter regelmäßigen Migräneattacken leiden, ständig mit Angst leben. Sie fragen sich sehr oft, ob der nächste Tag wie geplant verlaufen

kann, ob die Akutmedikation ausreichend wirkt, um den Tag durchzustehen, oder ob sie den Tag gleich ganz abschreiben können, weil sie wegen Kontraindikationen und Unverträglichkeiten erst gar keine Medikamente nehmen können.

Zur Behandlung der akuten Migräne sind orale und parenterale Fertigarzneimittel zugelassen. Orale NSAIDs sind geeignet, leichte bis mittelstarke akute Migräneattacken zu kontrollieren. Die oralen Triptane gelten als hochwirksam, und mit ihnen sind auch schwere Migräneattacken gut zu kontrollieren. Allerdings können nicht alle Patienten mit den bisherigen Medikamenten der beiden Substanzklassen ausreichende Symptomlinderung erreichen, entweder weil sie Unverträglichkeiten gegenüber dem einen oder anderen Wirkstoff aufweisen oder aber, weil die Wirkung nur unzureichend ist und die Patienten keine akzeptable Symptomkontrolle erreichen. Für diese Patienten stehen parenterale Fertigarzneimittel und auch verschiedene Heilmittelanwendungen zur Verfügung und werden auch in den Leitlinien dementsprechend empfohlen. Allerdings gibt es auch Patienten, die durch diesen Eskalationsschritt keine Symptomlinderung erreichen können.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, warum Patienten nicht adäquat behandelt werden können, sind kardiovaskuläre Komorbiditäten wie Bluthochdruck, erlittener Schlaganfall oder Herzinfarkt; denn alle bisher verfügbaren Triptane sind bei diesen Patienten kontraindiziert, und Patienten befürchten ernsthafte gesundheitliche Konsequenzen, wenn sie diese einnehmen. Damit ist einer Vielzahl von Patienten der Zugang zu einer wirksamen Therapie aus gesundheitlichen Gründen verwehrt.

Die verordnenden Ärzte stehen vor einem Dilemma: Entweder haben sie unzureichend behandelte Patienten, für die jeder Migränetag eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität bedeutet, oder sie riskieren einen Medikamentenübergebrauch durch Selbstmedikation, der langfristig hochproblematisch ist, oder sie haben ein haftungsrechtliches Problem, wenn sie entgegen den Kontraindikationen Triptane verordnen. Es gibt also in der Migränebehandlung nicht nur bei Unverträglichkeiten und unzureichender Symptomkontrolle eine Versorgungslücke. Es sind die Patienten, die kardiovaskulär vorbelastet sind, für die es ebenfalls eine Lücke gibt. Diese Lücke ist für Ärzte und eben insbesondere für Patienten hochbelastend.

Lasmiditan ist ein neuartiges Migränemedikament, das ein Ditan ist und der Substanzklasse der Triptane im ATC-Code zugeordnet ist. Lasmiditan kann bei allen Patienten eingesetzt werden. Das heißt, es gibt auch keine Kontraindikationen aufgrund von kardiovaskulären Vorerkrankungen. Dies ist der Grund, warum Lasmiditan von der Festbetragsgruppe der Triptane ausgeschlossen wurde. Zudem wurde im selben Beschluss festgestellt, dass für kardiovaskulär vorbelastete Patienten keine andere Therapieoption außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung steht.

Lasmiditan ist demzufolge mit den bisherigen Triptanen in pharmakologisch-therapeutischer Hinsicht nicht vergleichbar. Dieser Sonderstatus muss sich auch in der Nutzenbewertung widerspiegeln; denn zur Möglichkeit, Lasmiditan bei kardiovaskulären Patienten einzusetzen, kommt die gute Wirksamkeit im Hinblick auf die Kardinalsymptome der Migräne hinzu. Die klinischen Studien zeigen im Vergleich zu Placebo, dass mehr Patienten Kopfschmerzfreiheit nach zwei Stunden erreichen und ein höherer Anteil von Patienten keine belastenden Symptome mehr hat. Dies führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und sehr hoher Zufriedenheit mit der Behandlung. Dazu kommen ein rascher Wirkeintritt bereits innerhalb einer Stunde und eine gute Verträglichkeit.

Das heißt, Lasmiditan bereichert das therapeutische Portfolio für die Behandlung der akuten Migräne. Es kann sowohl bei Therapieversagen auf die NSAIDs und bisherigen Triptane als auch bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten ohne Bedenken eingesetzt werden und die stark belastenden Symptome, die mit der Migräne einhergehen, erfolgreich behandeln. Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien wider, in denen Lasmiditan am Ende des

Therapiealgorithmus eingeordnet wurde. Um dem Sonderstatus von Lasmiditan gerecht zu werden, muss eine Lösung gefunden werden, die sicherstellt, dass Lasmiditan den Patienten zur Verfügung gestellt werden kann. Eine Arzneimittelrichtlinie, die den Einsatz von Lasmiditan für die beiden genannten Patientengruppen vorsieht, halten wir hierbei für ein geeignetes Mittel.

In Summe zeigen im vorliegenden Fall nicht nur die klinischen Daten, dass Lasmiditan eine Therapiealternative in der Behandlung der akuten Migräne ist. Es ist auch im Vergleich zu bisherigen Triptanen uneingeschränkt einsetzbar. Der Ausschluss von Lasmiditan aus der bestehenden Festbetragsgruppe der Triptane und der Verweis, dass es keine Therapiealternativen gibt, zeigen darüber hinaus, dass Lasmiditan eine Therapielücke schließt. Eine Arzneimittelrichtlinie kann in dieser Konstellation die Versorgung sicherstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Dr. Gaul und Herrn Dr. Jürgens. Wir haben gerade die von Frau Kretschmer angesprochene Problematik der Triptan-Kontraindikationen gehört. Deshalb steht für mich die Frage: Wie werden im bisherigen Versorgungsalltag Patienten und Patientinnen behandelt, die für eine Behandlung mit Triptanen infrage kommen, jedoch eine entsprechende Kontraindikation – Frau Kretschmer hat hier insbesondere kardiovaskuläre, aber auch andere Kontraindikationen erwähnt – aufweisen, was ist die Alternative?

Zweiter Teil der Frage: Außerdem gibt es Patientinnen und Patienten, die auf keine der verfügbaren Wirkstoffgruppen ansprechen, also die allgemeinen Analgetika, die NSARs und die Triptane. Wie würde man die Unwirksamkeit einer solchen Vortherapie mit den genannten Wirkstoffgruppen konkret definieren? Gibt es da ein greifbares Kriterium?

Wer kann dazu etwas sagen, Herr Gaul oder Herr Jürgens? – Bitte schön, Herr Dr. Gaul.

Herr Dr. Gaul (DMKG): Ich beginne mal kurz. Das Problem bei den Patienten mit Kontraindikationen ist, dass wir auch sonst keine so richtig gute Auswahl haben; denn ein NSAR ist in der Regel zum Beispiel bei einer KHK, einem schweren Hypertonus, durchaus problematisch, wenn es sehr häufig angewendet wird. Dann bleibt einem nur, das Triptan trotz Kontraindikationen mit entsprechender Aufklärung zu verordnen oder zu gucken, ob man doch ein NSAR findet, das wirkt. Das Problem ist, dass diejenigen Patienten, die Triptane nehmen, in aller Regel so schwer betroffen sind, dass sie vorher Paracetamol, Aspirin und all so etwas schon hatten; sonst wären sie ja nicht beim Triptan gelandet. Das ist tatsächlich eine Lücke, die das Lasmiditan schließen könnte. – Worauf bezog sich der zweite Teil der Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ging darum, ob es Patienten gibt, bei denen die verfügbaren Triptane versagen.

Herr Dr. Gaul (DMKG): Wir sind in Deutschland in der glücklichen Lage, sieben Triptane zur Verfügung zu haben. Das gibt es in vielen Ländern nicht. Wir haben die Applikationsformen Tablette, Schmelztablette, Nasenspray und Subkutan-Injektion. Es gibt Studien, die zeigen, dass man eine Triptan-Rotation machen sollte – untersucht ist das bis ungefähr drei Triptane – , weil es durchaus Patienten gibt, die auf das erste Triptan nicht ansprechen, sodass man dann das Nächste geben muss oder dass man, wenn jemand starkes Erbrechen hat, halt zu Nasenspray und Subkutan-Injektion wechseln muss. Alle sieben muss man meines Erachtens nicht probieren.

Es gibt Konsensusvorschläge, wie man Triptan-Non-Responder definiert. Das ist nicht so ganz einfach festzuzurren, weil natürlich international die Verfügbarkeit ganz unterschiedlich ist. Aber ich denke, zwei verschiedene Triptane und wenigstens ein Nasenspray wäre schon das, was man probieren würde, bevor man sagt, es funktioniert irgendwie gar nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Jürgens, Ergänzung.

Herr Dr. Jürgens (DMKG): Es ist sicherlich so, wie Herr Gaul sagte: Einen festgelegten Konsensus gibt es nicht. Die Europäische Kopfschmerzgesellschaft hat vorgeschlagen, dass man ab dem fehlenden Ansprechen auf oder der Unverträglichkeit von zwei Triptanen von einer Resistenz spricht und ab einem fehlenden Ansprechen auf zwei Triptane plus ein subkutaner weiteres, also drei, von einer Refraktärität. Das ist sicherlich ein interessanter Vorschlag.

Daten dazu aus dem Versorgungsalltag in Deutschland haben wir aus unserem Register gezogen; das hatten wir unserer Stellungnahme auch beigelegt. Darin haben wir 2.284 Patienten eingeschlossen. Wir konnten zeigen, dass etwa 43 Prozent eine unzureichende Wirksamkeit oder Verträglichkeit in Bezug auf mindestens ein Triptan hatten, 13 Prozent auf mindestens zwei Triptane und 3,9 Prozent auf mindestens drei Triptane. Die mittlere Angabe, diese 13 Prozent, wären gemäß der Europäischen Kopfschmerzgesellschaft diejenigen Patienten, die resistent sind. Die Rate der durch die IHS definierten Refraktärität liegt etwas niedriger; denn die mindestens drei Triptane, die unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, schlossen in unserer Auswertung das Subkutane nicht ein. Wenn man das genommen hat, waren es 0,6 Prozent.

Wenn man sich diese, den Alltag etwas realistischer abbildenden Daten anschaut, ist festzuhalten, dass mindestens 13 Prozent der Patienten auf zwei Triptane nicht ansprechen oder diese nicht vertragen und dass wir in diesen Gruppen der Nichtansprecher eben auch deutlich erhöhte Raten an Kopfschmerzhäufigkeit sehen, an Behinderung und auch höhere Raten an chronischer Migräne. Insofern ist das eine Patientengruppe, die sicherlich auch hochgradig gefährdet ist, dass sich ihre Krankheit durch eine unzureichende Akuttherapie chronifiziert. Insofern ist aus unserer Sicht bei diesen Patienten durchaus eine Versorgungslücke gegeben. Und wenn man es definieren würde, so denke ich: Zwei Triptane kann man ausprobieren; das ist meines Erachtens realistisch. Das wäre auch der Arbeitsvorschlag, den wir Ihnen unterbreiten möchten: Zwei Triptane wären die Grenze, ab der man überlegen sollte, das Präparat zu wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue in die Runde: PatV, IQWiG, Bänke, wer hat Fragen? – Frau Engelhardt. Wir hatten schon gesehen, dass Sie am Chatten waren. – Bitte, Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Engelhardt: Es wurde auch seitens des pharmazeutischen Unternehmers auf die kardiovaskuläre Morbidität und die Kontraindikationen bei den Triptanen hingewiesen. Können Sie, also die klinischen Stellungnehmer, die Menge der Patienten beziffern, die unter einer kardiovaskulären Morbidität leiden und eine Migräne haben? Das wäre sehr hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten?

Herr Dr. Gaul (DMKG): Das ist schwierig. Wir können natürlich auf die Daten der Studien zurückgreifen. In der amerikanischen ersten Studie wurden nur Patienten mit Risikofaktoren zugelassen, in der europäischen Studie, an der auch wir teilgenommen haben, wurden Patienten auch mit Vorerkrankungen zugelassen. Da sehen Sie, dass eine relativ hohe Anzahl von Patienten entsprechende Erkrankungen oder Risikofaktoren hatte, zum Teil auch mehrere.

Im klinischen Alltag ist es natürlich so, dass die Masse der Patienten, die vor uns sitzt, Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr sind, die weitgehend gesund sind. Es gibt aber durchaus Daten, dass Migränepatienten, insbesondere bei Migräne mit Aura, erhöhte kardiovaskuläre Risiken haben und Hypertonus zum Beispiel eine Komorbidität der Migräne ist. Aber das wird dann eher so sein, wenn man zu den Patienten kommt, die etwas älter sind.

Es betrifft also sicherlich nicht die Masse der Patienten. Aber wir sehen natürlich Patienten mit Migräne und kardiovaskulären Vorerkrankungen, und wir sehen auch 70-Jährige mit Migräne, wobei dann schon immer mal die Diskussion kommt, in der Fachinformation für die

Triptane stehe, für Patienten jenseits des 65. Lebensjahres lägen keine Daten vor. Da sind wir im klinischen Einsatz entspannt und verschreiben trotzdem ein Triptan, sofern die Patienten gesund sind, auch deshalb, weil es mittlerweile über 30 Jahre Erfahrung mit Triptanen gibt und wir wissen, dass das vertretbar ist. Aber wenn Patienten wirklich manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankungen haben, dann tut man sich schon sehr schwer mit der Überlegung, was man macht. Aber um es aus unserem Register zu quantifizieren, haben wir es jetzt nicht parat, auch kardiovaskuläre Vorerkrankungen nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jürgens, haben Sie eine Ergänzung, oder Haken dran?

Herr Dr. Jürgens (DMKG): Also, eine Quantifizierung ist schwierig. Meines Erachtens bilden die Daten, die Herr Gaul vorgestellt hat, das realistisch ab. Wir sehen im klinischen Alltag tatsächlich immer wieder gerade ältere Patienten, die keine Triptane mehr verordnet bekommen, weil es in der Fachinformation entsprechend nicht empfohlen wird. Das ist sicherlich ein relevantes Problem im Hinblick auf die Versorgung älterer Patienten ohne vaskuläre Risikofaktoren. Bei den anderen Patienten ist es meines Erachtens im Zweifelsfall eine Einzelfallentscheidung. Aber die meisten ärztlichen Kolleginnen und Kollegen werden sich schwertun, diesen Patienten ein Triptan zu verordnen, wenn es denn andere Möglichkeiten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir haben natürlich auch alle Daten durchgedreht und geguckt. Mein Kollege Herr Bölz hätte etwas. Könnten wir das, wenn es zur Erhellung beiträgt, ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann mag er es denn tun.

Herr Bölz (Lilly): Wir haben für das Jahr 2017 eine retrospektive Krankenkassenstudie durchgeführt. Dort haben wir geschaut, wie viele Patienten mit diesen Triptan-Kontraindikationen denn ein Triptan verschrieben bekommen haben. Das waren ungefähr 4 Prozent der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Engelhardt, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Engelhardt: Ja, danke. Mir war bewusst, dass es eine schwierige Frage ist. Sie ist weitestgehend beantwortet.

Ich möchte nur noch als Anmerkung äußern, dass wir keine Daten in den Studien gefunden haben, die wirklich die Patienten beziffern, die eine kardiovaskuläre Morbidität haben. Die Risikofaktoren allein sind nicht ausreichend, insbesondere nicht, wenn es nur ein Risikofaktor ist. Aber auch zwei solcher Faktoren sind eigentlich nicht das, was wir diskutieren, wenn wir über die Kontraindikationen sprechen. Das ging aus der Darstellung nicht eindeutig hervor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Dr. Zschocke von Lilly.

Herr Dr. Zschocke (Lilly): Wir haben insgesamt drei pivotale Studien, zwei Studien zu singulären Attacken und eine Studie, die vier konsekutive Attacken untersuchte. In zwei dieser Studien wurden tatsächlich auch Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen eingeschlossen. Wir haben auch die Ergebnisse dieser Studie im Dossier als Metaanalyse dargestellt, vor allem aus den Studien zu singulären Attacken.

Ich würde aber auch gerne noch auf eine Publikation aufmerksam machen, auf eine Metaanalyse, die insgesamt vier klinische Studien enthält. In diesen vier Studien hatten ungefähr 3,6 Prozent der Patienten kardiovaskulär bedingte Triptan-Kontraindikationen. Auf Grundlage dieser Metaanalyse wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Man verglich Patienten mit und ohne Kontraindikation und konnte ein sehr ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil beobachten. Das heißt, man hat auch bei diesen Patienten mit Triptan-Kontraindikation keine

unerwünschten Ereignisse beobachtet, die zum Beispiel auf eine Vasokonstriktion hätten zurückschließen lassen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Zschocke, für diese Hinweise. – Gibt es Fragen, Anmerkungen? – Keine mehr; ich sehe niemanden mehr. Dann gebe ich das Wort wieder an Frau Professor Kretschmer, um ein vorläufiges Fazit zu ziehen, bevor wir das in die Bewertungen mit einbeziehen, was jetzt hier diskutiert worden ist.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, kurz und schmerzlos gebe ich hier noch mal eine kurze Zusammenfassung. Ich glaube, aus der Diskussion nach meiner Einführung ist klar geworden: Es gibt eine Versorgungslücke, die durch Unverträglichkeiten, die nicht ausreichende Symptomkontrolle und eben die Kontraindikationen bedingt ist. Lasmiditan als neuer Wirkstoff füllt diese Lücke. Ich glaube, es sollte alles getan werden, damit Patienten diesbezüglich auch mit Lasmiditan behandelt werden können – dementsprechend hatten wir hier auch dafür votiert, dies über eine Arzneimittelrichtlinie zu regeln –, und dann wird sich es finden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, an Sie und Ihr Team sowie an Herrn Dr. Jürgens und Herrn Dr. Gaul dafür, dass sie Antworten auf unsere Fragen gegeben haben.

Damit schließe ich diese Anhörung. Wir werden selbstverständlich das diskutieren, was hier besprochen worden ist. All denen, die uns verlassen, wünsche ich noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-305 Lasmiditan

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lasmiditan

[Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie:
Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V):
36. Migränemittel-Kombinationen: Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lasmiditan N02CC08 RAYVOW®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 17.08.2022:</u> RAYVOW ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.
<i>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und NSAR-haltige Kombinationen</i>	
Diclofenac M01AB05 Voltaren® K Migräne	Akute Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura.
Ibuprofen M01AE01 Aktren® Spezial	Symptomatische Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> – leichten bis mäßig starken Schmerzen wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen und Regelschmerzen – Fieber Akute Kopfschmerzen bei Migräne mit und ohne Aura.
Acetylsalicylsäure N02BA01 Aspirin® Migräne	Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit und ohne Aura.
<i>Weitere Analgetika und Antipyretika sowie Kombinationen</i>	
Paracetamol/ Acetylsalicylsäure/ Coffein N02BE51 Doloversa®	Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: <ul style="list-style-type: none"> – zur akuten Behandlung von leichten bis mäßig starken Kopfschmerzen bei Migräneattacken mit oder ohne Aura, – zur Behandlung von Spannungskopfschmerzen.
Paracetamol/ Metoclopramid N02BE51	Migränerton® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren (43 kg). Behandlung von Kopfschmerzen mit Schwindel, Übelkeit und Erbrechen bei Migräneanfall.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Migränerton®	
Phenazon N02BB01 Migräne-Kranit®	Akute Behandlung der Kopfschmerzen von Migräneanfällen mit und ohne Aura. Leichte bis mäßig starke Schmerzen.
<i>Selektive Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten</i>	
Sumatriptan N02CC01 Imigran®	Akute Behandlung von Migräneanfällen mit und ohne Aura.
Naratriptan N02CC02 Naramig®	Akute Behandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneanfällen mit und ohne Aura.
Zolmitriptan N02CC03 AscoTop®	Akutbehandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura.
Rizatriptan N02CC04 Maxalt®	Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.
Almotriptan N02CC05 Almogran®	Akute Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura.
Eletriptan N02CC06 Relpax®	Relpax wird angewendet bei Erwachsenen zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit oder ohne Aura.
Frovatriptan N02CC07 Allegro®	Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura. Allegro ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.
<i>Weitere</i>	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ergotamin N02AC02 Ergo-Kranit® Migräne	Behandlung von Migräne-Anfällen (insbesondere sehr lange Anfälle), wenn andere Therapien nicht wirksam oder nicht indiziert sind.
Rimegepant N02CD06 Vydura® <i>[in Deutschland nicht marktverfügbar]</i>	VYDURA wird angewendet zur <ul style="list-style-type: none">• Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.• [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-305 (Lasmiditan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	10
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	18
Referenzen.....	21

Abkürzungsverzeichnis

APC	Asperin, paracetamol, caffeine
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
OR	Odds Ratio
OTC	Over the counter
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Migräne* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.08.2020 abgeschlossen, die folgenden am 07.01.2022 und 25.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1.760 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine CR im AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Diener HC et al., 2022 [2].

Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials

Fragestellung

We performed a meta-analysis for the comparison of APC versus placebo, which has not been done to date.

Methodik

Population:

- Patients experiencing episodic migraines with at least moderate headache intensity

Intervention:

- APC

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Main outcomes:
 - pain-free response at 2 h and pain relief (from severe or moderate to mild or no pain) at 2 h
- Additional outcomes:
 - responses at other time points (0.5–6 h), reduction of nausea, photophobia, phonophobia, restoration of usual activities, and adverse events (AEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase up to 25 August 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies with a total of 3,306 patients

Charakteristika der Population:

- Keine detaillierten Angaben zu Baselinecharakteristika vorhanden

- The studies investigated two tablets of usual APC combinations, corresponding to 500/400/100 mg aspirin/paracetamol/caffeine, or 500/500/130 mg. In all studies, medications were taken when the pain of the treated migraine attack was moderate or severe.

Qualität der Studien:

- We judged the ‘risk of bias’ assessments unanimously as low
- All studies provided information concerning the randomization process and the method used for blinding investigators and patients. Deviations from the intended treatments were not possible due to the masked treatment: rescue medication use was more often reported in the placebo groups and a potential bias could only be an underestimation of the true APC effect. The percentage of missing data was negligible, probably because of the short duration of the observation intervals. Assessment of outcomes was carried out in blinded conditions. Not all investigated variables were included in all individual studies and therefore not all studies could be integrated in all meta-analyses; but all studies reported their specific primary endpoints, which were generally measuring very similar effects to our efficacy endpoints, so that we can exclude a reporting bias.

Studienergebnisse:

Summary of findings for the main outcomes for the comparison of aspirin, paracetamol, caffeine with placebo

Outcomes	Patients (Studies)	Events/Patients		Relative effect RR (95% CI)	Anticipated absolute rates %			Evidence (GRADE)
		Placebo	APC		Placebo ^a	APC (95% CI)	RD (95% CI)	
Pain-free at								
30 min	2565 (5)	11/934	26/1631	1.04 (0.43–2.52)	1.05	1.09 (0.5–2.7)	0.04 (–0.6–1.6)	moderate ^b
1 h	2565 (5)	36/934	159/1631	1.80 (1.25–2.58)	4.1	7.4 (5.1–10.6)	3.3 (1.0–6.5)	high
2 h	2934 (6)	141/1055	567/1879	2.18 (1.43–3.32)	9.0	19.6 (12.9–29.9)	10.6 (3.9–20.9)	high
3 h	2565 (5)	166/934	731/1631	2.43 (1.67–3.55)	15.2	36.9 (25.4–54.0)	21.7 (10.2–39.8)	high
4 h	2565 (5)	235/934	863/1631	1.99 (1.48–2.67)	22.0	43.8 (32.6–58.7)	21.8 (10.6–36.7)	high
6 h	1220 (3)	142/618	305/602	2.20 (1.87–2.60)	20.8	45.8 (38.9–54.1)	25.0 (18.1–33.3)	high
Pain relief at								
30 min	1771 (5)	61/746	141/1025	1.46 (0.97–2.20)	7.8	11.4 (7.6–17.2)	3.6 (–0.2–9.4)	moderate ^b
1 h	1771 (5)	142/746	420/1025	2.04 (1.72–2.42)	17.8	36.3 (30.6–43.1)	18.5 (12.8–25.3)	high
2 h	1771 (5)	265/746	679/1025	1.74 (1.56–1.93)	31.2	54.3 (48.7–60.2)	23.1 (17.5–29.0)	high
3 h	1771 (5)	322/746	776/1025	1.67 (1.52–1.82)	38.0	63.5 (57.8–69.2)	25.5 (19.8–31.2)	high
4 h	1771 (5)	371/746	828/1025	1.56 (1.44–1.69)	49.0	76.4 (70.6–82.8)	27.4 (21.6–33.8)	high
6 h	1220 (3)	320/618	473/602	1.51 (1.39–1.65)	52.9	79.9 (73.5–87.3)	27.0 (20.6–34.4)	high
No photophobia								
2 h	1587 (4)	153/738	328/849	1.77 (1.21–2.60)	17.0	30.1 (20.6–44.2)	13.1 (3.6–27.2)	high
6 h	1220 (3)	195/618	353/602	1.85 (1.62–2.12)	33.0	61.1 (53.5–70.0)	28.1 (20.5–37.0)	high
No phonophobia								
2 h	1586 (4)	173/737	351/849	1.66 (1.20–2.30)	19.9	33.0 (23.9–45.8)	13.1 (4.0–25.9)	high
6 h	1220 (3)	206/618	353/602	1.76 (1.55–2.00)	34.0	59.8 (52.7–68.0)	25.8 (18.7–34.0)	high
No nausea at								
2 h	1587 (4)	426/737	552/850	1.10 (1.00–1.20)				high
6 h	1220 (3)	371/618	448/602	1.23 (1.14–1.33)	57.0	70.1 (65.0–75.8)	13.1 (8.0–18.8)	high
No/little funct. dis.								
2 h	1220 (3)	210/618	356/602	1.74 (1.53–1.98)	34.0	59.2 (52.0–67.3)	25.2 (18.0–33.3)	high
6 h	1220 (3)	250/618	414/602	1.70 (1.52–1.90)	38.0	64.6 (57.8–72.2)	26.6 (19.8–34.2)	high
AE	3202 (6)	88/1124	226/2078	1.71 (1.34–2.17)	10.8	18.5 (14.5–23.4)	7.7 (3.7–12.6)	high
Serious AE	3306 (7)	0/1159	0/2147	./.	0.0	0.0	0.0	high

Note: The rate in the APC group and the RD (and their 95% CIs) are calculated from the assumed rate in the placebo group and the relative effect (RR) of APC (and its 95% CI).

Abbreviations: AE, adverse event; APC, aspirin, paracetamol, caffeine; CI, confidence interval; RD, rate difference; RR, rate ratio.

^aMedian placebo rate across studies.

^bDowngrading due to imprecision.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present meta-analysis demonstrates good efficacy for APC versus placebo in terms of both the International Headache Society-recommended primary outcome, “rate of pain-free patients at 2 h” and the secondary outcome, “rate of pain relief at 2 h”. The tolerability was good and indicates that APC is an effective and well-tolerated OTC treatment for acute migraine attacks.

VanderPluym JH et al., 2021 [5].

Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis

Siehe auch: Singh RBH et al., 2020 [4]. Acute Treatments for Episodic Migraine.

Fragestellung

In this systematic review, the benefits and harms associated with acute treatments for episodic migraine were assessed, including pharmacologic and nonpharmacologic therapies.

Methodik

Population:

- adult patients (≥ 18 years) with episodic migraine

Intervention:

- abortive pharmacologic therapy or noninvasive nonpharmacologic abortive therapy

Komparator:

- placebo, usual care, another pharmacologic therapy, noninvasive nonpharmacologic therapy, wait list, no treatment, or attention control

Endpunkte:

- Primary outcomes:
 - pain freedom, pain relief, sustained pain freedom, sustained pain relief, and adverse events
- Additional outcomes:
 - improved function, restored function, pain as reported with a pain scale, function as reported with a function scale, opioid overdose, and medication overuse headache

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE Daily, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, PsycINFO, and Scopus from database inception to February 24, 2021, were searched

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias 2 tool for RCTs
- Items from AMSTAR for systematic reviews (of triptans and NSAIDs)
- The strength of evidence (SOE) was graded following the Agency for Healthcare Research and Quality Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews and categorized as "high," "moderate," "low," or "insufficient evidence"

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Evidence on triptans and NSAIDs was summarized from 15 systematic reviews. For other interventions, 115 RCTs from 121 articles with 28,803 patients were included in the analyses

Charakteristika der Population:

- Keine aggregierten Charakteristika je Wirkstoffklasse verfügbar

Qualität der Studien:

- Numerous systematic reviews have been published evaluating triptans and NSAIDs. Most of the systematic reviews were judged to have high credibility.
- The overall risk of bias for RCTs on Ergot Alkaloids was high (2 RCTs with low risk; 2 moderate risk; and 11 high risk)
- 1 RCT on acetaminophen had a low risk of bias, 1 had a moderate risk of bias

Studienergebnisse

Triptans und NSAIDs

According to 7 systematic reviews, triptans (various administration routes, including oral, subcutaneous, and intranasal) compared with placebo were significantly associated with increased pain freedom and pain relief at 2 hours and 1 day (high SOE), and increased risk of mild and transient adverse events (eg, malaise, nausea, chest pain, flushing sensation, palpitation, paresthesia).

According to 3 systematic reviews, NSAIDs (various administration routes, including oral, intravenous, and intramuscular) compared with placebo were significantly associated with increased pain freedom and pain relief at 2 hours and 1 day (moderate SOE), and increased risk of mild and transient adverse events (eg, dyspepsia, nausea, somnolence, dizziness).

According to 1 systematic review, the combination of sumatriptan (oral) and naproxen (oral) compared with placebo was significantly associated with improved pain freedom (high SOE) and pain relief (high SOE) at 2 hours, sustained pain freedom (high SOE) and sustained pain relief (high SOE) at 1 day, and improved function (high SOE) at 2 hours.

Comparison	Outcome	Time	Findings, RR (95% CI)*	Study design and sample size
Triptans				
Naratriptan, 2.5 mg (oral) vs placebo ¹¹	Pain free	2 h	2.52 (1.78-3.57)	6 RCTs; 2358 patients
		1 d	2.58 (1.99-3.35)	
	Pain relief	2 h	1.81 (1.55-2.11)	
		1 d	2.11 (1.75-2.54)	
Zolmitriptan, 2.5 mg (oral and nasal spray) vs placebo ¹²	Pain relief	2 h	2.06 (1.91-2.22)	11 RCTs; 4904 patients
		1 d	3.51 (2.12-5.79)	
	Sustained pain relief	1 d	2.92 (2.37-3.61)	
		1 d	2.92 (2.37-3.61)	
Rizatriptan, 10 mg (oral) vs placebo ¹³	Pain relief	2 h	71% vs 38%; $P < .001$	7 RCTs; 3328 patients
		1 d	37% vs 18%; $P < .001$	
	Pain free	2 h	41% vs 10%; $P < .001$	
		1 d	25% vs 7%; $P < .001$	
Frovatriptan, 2.5 mg (oral) vs placebo ¹⁴	Pain free	2 h	3.70 (2.59-5.29)	5 RCTs; 2866 patients
		1 d	RD, 0.09 (0.07-0.10)	
	Pain relief	2 h	2.67 (2.21-3.22)	
		1 d	RD, 0.18 (0.15-0.21)	
Almotriptan, 12.5 mg (oral) vs placebo ¹⁵	Pain relief	2 h	1.68 (1.42-1.98); $I^2 = 41.90\%$	5 RCTs; 1429 patients
		1 d	RD, 0.25 (0.19-0.31)	
	Pain free	2 h	2.15 (1.64-2.80); $I^2 = 39.60\%$	
		1 d	RD, 0.19 (0.14-0.25)	
Sumatriptan, 100 mg (oral) vs placebo ¹⁶	Pain relief	2 h	3.20 (2.84-3.62); $I^2 = 37.00\%$	15 RCTs and comparative observational studies; 6571 patients
		1 d	2.81 (2.30-3.44); $I^2 = 31.00\%$	
	Sustained pain free	2 h	1.93 (1.82-2.04); $I^2 = 67.00\%$	
		1 d	2.12 (1.87-2.39); $I^2 = 0.00\%$	
	Improved function	2 h	1.87 (1.65-2.11); $I^2 = 0.00\%$	
Sumatriptan, 6 mg (subcutaneous) vs placebo ¹⁷	Pain free	2 h	3.85 (3.32-4.46); $I^2 = 62.00\%$	11 RCTs and comparative observational studies; 2522 patients
		1 d	2.18 (1.61-2.95)	
	Pain relief	2 h	2.50 (2.29-2.73); $I^2 = 75.00\%$	
		1 d	2.18 (1.61-2.95)	
	Restored function	2 h	3.40 (2.66-4.35)	
Improved function	2 h	3.21 (2.68-3.84)		
NSAIDs				
Diclofenac, 50 mg (oral) vs placebo ¹⁸	Pain free	2 h	2.02 (1.57-2.61); $I^2 = 63.00\%$	2 RCTs; 1477 patients
		1 d	2.25 (1.68-3.01); $I^2 = 45.00\%$	
	Pain relief	2 h	1.47 (1.31-1.65); $I^2 = 0.00\%$	
		1 d	2.25 (1.68-3.01); $I^2 = 45.00\%$	
Ibuprofen, 400 mg (oral) vs placebo ¹⁹	Pain free	2 h	2.36 (1.80-3.08); $I^2 = 0.00\%$	6 RCTs; 2575 patients
		1 d	1.91 (1.60-2.28); $I^2 = 81.00\%$	
	Pain relief	2 h	2.17 (1.92-2.45); $I^2 = 92.00\%$	
		1 d	2.17 (1.76-2.69); $I^2 = 75.00\%$	
Aspirin (oral) vs placebo ²⁰	Improved function	2 h	1.61 (1.38-1.89); $I^2 = 78.00\%$	3 RCTs; 1114 patients
		1 d	1.63 (1.37-1.95); $I^2 = 0.00\%$	
	Pain free	2 h	2.08 (1.70-2.55); $I^2 = 0.00\%$	
1 d		1.63 (1.37-1.95); $I^2 = 0.00\%$		
Sumatriptan (oral) plus naproxen (oral) vs placebo ²¹	Pain free	2 h	2.08 (1.70-2.55); $I^2 = 0.00\%$	6 RCTs; 2027 patients
		1 d	1.63 (1.37-1.95); $I^2 = 0.00\%$	
	Pain relief	2 h	1.64 (1.48-1.83); $I^2 = 0.00\%$	
		1 d	1.63 (1.37-1.95); $I^2 = 0.00\%$	
	Improved function	2 h	3.36 (2.63-4.29); $I^2 = 0.00\%$	
Triptans plus NSAIDs				
Sumatriptan (oral) plus naproxen (oral) vs placebo ²¹	Pain free	2 h	3.65 (2.97-4.49); $I^2 = 38.00\%$	4 RCTs; 2596 patients
		1 d	2.61 (2.27-2.99); $I^2 = 0.00\%$	
	Pain relief	2 h	2.16 (1.95-2.39); $I^2 = 0.00\%$	
		1 d	3.43 (2.69-4.36); $I^2 = 0.00\%$	
	Improved function	2 h	3.36 (2.63-4.29); $I^2 = 0.00\%$	

Abbreviations: NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RCT, randomized clinical trial; RD, risk difference; RR, relative risk.

* Results extracted from existing systematic reviews with various details. Data are RR (95% CI) unless otherwise noted.

Ergot Alkaloids

Fifteen RCTs with 2535 patients were included in the analyses of ergot alkaloid medications. The overall risk of bias was high (2 RCTs with low risk; 2, moderate risk; and 11, high risk). No notable differences in findings between studies with low and moderate/high risk of bias were found.

Compared with placebo, dihydroergotamine (3 RCTs; intranasal) was associated with significantly more pain freedom and pain relief at 2 hours, 1 day, and 1 week (moderate to high SOE), sustained pain freedom and pain relief at 1 day and 1 week (high SOE), and gastrointestinal adverse events.

Compared with placebo, ergotamine plus caffeine (1 RCT; oral) was associated with significantly more pain relief at 2 hours (moderate SOE).

Acetaminophen

Compared with placebo, acetaminophen was associated with significantly improved pain freedom at 2 hours (RR 1.89 [95% CI, 1.24-2.86]; $I^2 = 0.00\%$; RD 0.07 [95%CI 0.03-0.12]; 2 RCTs; 729 patients; moderate SOE) and 1 day (RR 1.78 [95%CI 1.38-2.30]; $I^2 = 0.00\%$; RD 0.15 [95%CI 0.09-0.21]; 2 RCTs; 729 patients; moderate SOE) and pain relief at 2 hours (RR, 1.61 [95%CI, 1.33-1.95]; $I^2 = 0.00\%$; RD 0.18 [95%CI,0.11-0.25]; 2 RCTs; 729 patients; moderate SOE) and 1 day (RR 1.71 [95%CI, 1.43-2.04]; $I^2 = 0.00\%$; RD 0.22 [95%CI 0.15-0.29]; 2 RCTs; 729 patients; moderate SOE). There was no significant difference on adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There are several acute treatments for migraine with varying degrees of supporting evidence. Use of triptans, NSAIDs, acetaminophen, dihydroergotamine, calcitonin gene-related peptide antagonists, lasmiditan, and some nonpharmacologic treatments was associated with improved pain and function. The evidence for many other interventions, including opioids, was limited.

3.3 Leitlinien

Department of Veterans Affairs Department of Defense (VA/DoD), 2020 [1].

Clinical practice guideline for the primary care management of headache

Zielsetzung/Fragestellung

This CPG is intended to provide primary care providers (PCPs) with a framework by which to evaluate, treat, and manage the individual needs and preferences of patients with headache, thereby leading to improved clinical outcomes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte dargelegt; finanzielle Unabhängigkeit unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse unklar; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, PsychInfo, Agency for Healthcare Research and Quality, Cochrane Database of Systematic Reviews from January 1, 2009, to March 6, 2019

LoE / GoR

- This CPG uses the GRADE methodology to assess the quality of the evidence base and assign a strength for each recommendation. The GRADE system uses the following four domains to assess the strength of each recommendation:
 - Balance of desirable and undesirable outcomes
 - Confidence in the quality of the evidence
 - Values and preferences
 - Other implications, as appropriate, e.g.:
 - Resource use
 - Equity
 - Acceptability
 - Feasibility
 - Subgroup considerations
- The GRADE of a recommendation is based on the following elements:
 - Four decision domains used to determine the strength and direction (described above)
 - Relative strength (Strong or Weak)
 - Direction (For or Against)
- Using these elements, the grade of each recommendation is presented as part of a continuum:
 - Strong For (or “We recommend offering this option ...”)
 - Weak For (or “We suggest offering this option ...”)
 - No recommendation for or against (or “There is insufficient evidence ...”)
 - Weak Against (or “We suggest not offering this option ...”)
 - Strong Against (or “We recommend against offering this option ...”)

Sonstige methodische Hinweise

- Laut Publikation basiert die Einschätzung der „quality of evidence“ auf einer Bewertung mittels GRADE. In diese Einschätzung fließt regelhaft eine Einschätzung des Biasrisikos ein. Ergebnisse der Biasrisikobewertung sind der Publikation nicht zu entnehmen.

Empfehlungen

Pharmacotherapy: Migraine – Abortive

26. We recommend sumatriptan (oral or subcutaneous), the combination of sumatriptan/naproxen, or zolmitriptan (oral or intranasal) for the acute treatment of migraine.	[155-158]	Strong for	Reviewed, New-added
27. We suggest frovatriptan or rizatriptan for the acute treatment of migraine.	[159,160]	Weak for	Reviewed, New-added
28. We suggest triptans instead of opioids or non-opioid analgesics to lower the risk of medication overuse headache for the acute treatment of migraine.	[51,161]	Weak for	Reviewed, New-added
29. We suggest ibuprofen, naproxen, aspirin, or acetaminophen for the acute treatment of migraine.	[162-166]	Weak for	Reviewed, New-added
30. We suggest greater occipital nerve block for the acute treatment of migraine.	[167-169] Additional references: [170,171]	Weak for	Reviewed, New-added
31. We suggest intravenous magnesium for the acute treatment of migraine.	[128,172] Additional references: [173-176]	Weak for	Reviewed, New-added

51. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: An 11-year follow-up study. The nord-trondelag health studies. *Pain*. Jan 2012;153(1):56-61. PMID: 22018971.

128. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. Jan 2016;19(1):E97-112. PMID: 26752497.

155. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Feb 15 2012(2):CD009665. PMID: 22336869.

156. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Feb 15 2012(2):CD008615. PMID: 22336849.

157. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 20 2016;4:CD008541. PMID: 27096438.

158. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. May 21, 2014(5):CD008616. PMID: 24848613.

159. Moon HS, Chu MK, Park JW, et al. Frovatriptan is effective and well tolerated in korean migraineurs: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Neurol*. Mar 2010;6(1):27-32. PMID: 20386640.

160. Cady RK, Martin VT, Geraud G, et al. Rizatriptan 10-mg odt for early treatment of migraine and impact of migraine education on treatment response. *Headache*. May 2009;49(5):687-696. PMID: 19472447.

161. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain*. Dec 2016;17(1):107. PMID: 27882516.

162. Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 6 2013(10):CD008039. PMID: 20927770.

163. Yadav R. Almotriptan versus ibuprofen in migraine: A randomised placebo-controlled trial. *JACM*. 2019 2016;17(2):111-114.

164. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 20 2013(10):CD009455. PMID: 24142263.

165. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 30 2013(4):CD008040. PMID: 23633349.

166. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 14 2010(4):CD008041. PMID: 20393963.

167. Friedman BW, Mohamed S, Robbins MS, et al. A randomized, sham-controlled trial of bilateral greater occipital nerve blocks with bupivacaine for acute migraine patients refractory to standard emergency department treatment with metoclopramide. *Headache*. Oct 2018;58(9):1427-1434. PMID: 30144034.

168. Korucu O, Dagar S, Corbacioglu SK, Emektar E, Cevik Y. The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine-related headaches in emergency departments. *Acta Neurol Scand*. Sep 2018;138(3): 212-218. PMID: 29744871.

169. Zhang H, Yang X, Lin Y, Chen L, Ye H. The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. Feb 2018;165:129-133. PMID: 29421172.

170. Lambrou G, Lagrata S, Matharu MS. Cutaneous atrophy and alopecia after greater occipital nerve injection using triamcinolone. *Headache*. Nov-Dec 2012;52(10):1596-1599. PMID: 23078270.

171. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: A randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Apr 2008;79(4):415-417. PMID: 17682008.

172. Choi H, Parmar N. The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Emerg Med*. Feb 2014;21(1):2-9. PMID: 23921817.

173. Magnesium sulfate: Drug information. <https://www.uptodate.com/contents/magnesium-sulfate-drug-information>. Accessed February 11, 2020.

174. Magnesium oxide: Drug information. <https://www.uptodate.com/contents/magnesium-oxide-drug-information>.

175. Cunningham J, Rodriguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J.* Feb 2012;5(Suppl 1):i39-i51. PMID: 26069820.

176. Singh P, Idowu O, Malik I, Nates JL. Acute respiratory failure induced by magnesium replacement in a 62-year-old woman with myasthenia gravis. *Tex Heart Inst J.* Oct 2015;42(5):495-497. PMID: 26504451.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2018 [3].

Healthcare Improvement Scotland (HIS)

Pharmacological management of migraine - A national clinical guideline

Zielsetzung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the acute and prophylactic management of adults with migraine using pharmacological therapies or devices. The focus is on adults with acute migraine and preventative treatment in patients with episodic or chronic migraine and medication-overuse headache. Studies of children with migraine were not included, however the recommendations could be considered for treating adolescents with migraine.

The guideline excludes complementary, physical and psychological therapies, and specialist surgical interventions.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update: This guideline updates and replaces section 6 of SIGN 107: Diagnosis and management of headache in adults.
- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature review: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2011–2016. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.
- Literature search for patient issues: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl and PsycINFO, and the results were summarised by the SIGN Patient Involvement Officer and presented to the guideline development group.

LoE & GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Treatment for patients with acute migraine

ASPIRIN

Empfehlung: Aspirin (900 mg) is recommended as first-line treatment for patients with acute migraine.

Aspirin, in doses for migraine, is not an analgesic of choice during pregnancy and should not be used in the third trimester of pregnancy.¹⁷

A Cochrane review of 13 studies (4,222 participants) reported that aspirin 900 mg and aspirin 1,000 mg were effective in achieving pain free at two hours compared to placebo (NNT=8.1). For sustained pain relief at 24 hours aspirin 1,000 mg had an NNT of 6.6 compared to placebo.²¹ (LoE: 1++)

Aspirin alone had similar efficacy to sumatriptan 50 mg, and sumatriptan 100 mg was superior to aspirin and metoclopramide combined.²¹ (LoE: 1++)

Associated symptoms of nausea, vomiting, photophobia (NNT=7.7) and phonophobia (NNT=6.6) were reduced by aspirin when compared to placebo. The addition of metoclopramide further reduced nausea (NNT=2.6) and vomiting.²¹ (LoE: 1++)

Aspirin is a potential gastrointestinal irritant and may cause ulcers or gastrointestinal bleeding, however adverse effects from short-term use are mostly mild and transient.²¹ Aspirin should not be used in patients under 16 years

of age due to the risk of Reye's syndrome.¹⁷ The use of aspirin during pregnancy, especially of intermittent high doses, should be avoided.²² Aspirin is contraindicated during the third trimester of pregnancy.¹⁷ (LoE: 1++)

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Ibuprofen (400 mg) is recommended as first-line treatment for patients with acute migraine. If ineffective, the dose should be increased to 600 mg.

A Cochrane review found ibuprofen to be superior to placebo in all doses between 200 mg and 600 mg for pain free at two hours and sustained pain relief at 24 hours for patients with acute migraine with moderate to severe baseline pain. The NNT for achieving the outcome of pain free at two hours was 9.7 for 200 mg and 7.2 for 400 mg.²³ (LoE: 1++)

Naproxen has also been found to be effective for two hour pain relief compared to placebo for patients with acute migraine. The NNT for pain free at two hours was 11. Results did not vary for doses of 500 mg and 825 mg.²⁴ (LoE: 1++)

Diclofenac potassium 50 mg is reported to have a relative benefit over placebo, relative risk (RR) 2.0 (95% confidence interval (CI) 1.6 to 2.6), NNT=8.9, for pain free at two hours in patients with acute migraine.²⁵ (LoE: 1++)

Naproxen and ibuprofen were also effective in relieving migraine-associated symptoms of nausea, photophobia, phonophobia and functional disability compared to placebo.^{23,24} (LoE: 1++)

No serious adverse events were reported in the trials.²³⁻²⁵ NSAIDs can cause gastrointestinal problems with long-term use.¹⁷ They should also be used with caution in patients with asthma as NSAIDs may worsen the condition.¹⁷ (LoE: 1++)

In pregnancy, ibuprofen is the anti-inflammatory agent of first choice until gestational week 28. After 28 weeks of gestation, repeated use of ibuprofen should be avoided.²⁶ (LoE: 4)

Ibuprofen is the only NSAID which is licensed for patients with acute migraine.

PARACETAMOL

Empfehlung: Paracetamol (1,000 mg) can be considered for treatment of patients with acute migraine who are unable to take other acute therapies.

Due to its safety profile, paracetamol is first choice for the short-term relief of mild to moderate headache during any trimester of pregnancy.^{22,26}

A Cochrane review identified three studies (717 participants) and reported a relative benefit of paracetamol 1,000 mg in achieving pain free at two hours as 1.8 (95% CI, 1.2 to 2.6), NNT=12, compared to placebo in patients with moderate or severe acute migraine.²⁷ (LoE: 1++)

In two studies including 1,140 patients with acute migraine, a combination of paracetamol 1,000 mg plus metoclopramide 10 mg had similar efficacy to sumatriptan 100 mg for headache relief at two hours (39% of participants reported relief using paracetamol and metoclopramide versus 42% for sumatriptan).²⁷ (LoE: 1++)

For pain free and sustained headache relief at 24 hours, paracetamol was more effective than placebo, but not compared to rizatriptan.²⁷ (LoE: 1++)

No serious adverse events were reported in the trials. Paracetamol is better tolerated than NSAIDs or triptans.²⁷ (LoE: 1++)

Paracetamol is commonly used in all trimesters of pregnancy although routine use should be avoided.

ANTIEMETICS

Empfehlung: Metoclopramide (10 mg) or prochlorperazine (10 mg) can be considered in the treatment of headache in patients with acute migraine. They can be used either as an oral or parenteral formulation depending on presentation and setting.

Empfehlung: Metoclopramide (10 mg) or prochlorperazine (10 mg) should be considered for patients presenting with migraine-associated symptoms of nausea or vomiting. They can be used either as an oral or parenteral formulation depending on presentation and setting.

Metoclopramide should not be used regularly due to the risk of extrapyramidal side effects.

Metoclopramide 10 mg (oral) in combination with aspirin 900 mg had similar efficacy to 100 mg sumatriptan in achieving the outcome of pain free at two hours.²¹ Similar results were found for paracetamol 1,000 mg combined

with metoclopramide 10 mg versus sumatriptan.²⁷ However, aspirin and metoclopramide provided significantly better relief of associated symptoms, with an NNT of 2.6 (95% CI 2.1 to 3.1). It was particularly beneficial in reducing vomiting, NNT=2.1 (95% CI 1.5 to 3.7).²¹ (LoE: 1++)

A randomised controlled trial (RCT) comparing different doses of metoclopramide found that all doses provided an improvement in pain response, measured using an 11-point numerical rating score for pain (NRS). Most patients improved by more than 50%. Individual improvement with metoclopramide was 4.7 NRS units for 10 mg, 4.9 for 20 mg and 5.3 for 40 mg.²⁸ (LoE: 1+)

A meta-analysis found that phenothiazines are superior to placebo for complete headache relief up to one hour after treatment (odds ratio (OR) 15.02, 95% CI 7.57 to 29.82). There was no significant difference in efficacy for complete headache relief when compared to metoclopramide.²⁹ (LoE: 1+)

Both prochlorperazine 10 mg and metoclopramide 20 mg (both coadministered with diphenhydramine and given intravenously) were found to be effective for pain relief at one hour for patients with acute migraine, as recorded on the NRS scale. At two hours the NRS for pain after treatment with prochlorperazine was 6.4 from a baseline NRS of 8.4, and for metoclopramide 5.9 from a baseline NRS of 8.8. The overall difference was 0.6 (95% CI -0.6 to 1.8), with an NNT of 17 for pain free at two hours.³⁰ (LoE: 1+)

Reporting of side effects was inconsistent amongst trials.^{21,29} Most side effects were minor.²¹ Akathisia was reported in trials of metoclopramide and prochlorperazine in 5–9% of participants.^{28,30} Drowsiness and dizziness was also noted. More dropouts were noted as the dose of metoclopramide increased.²⁸ (LoE: 1+)

TRIPTANS

Empfehlung: Triptans are recommended as first-line treatment for patients with acute migraine. The first choice is sumatriptan (50–100 mg), but others should be offered if sumatriptan fails.

Empfehlung: In patients with severe acute migraine or early vomiting, nasal zolmitriptan or subcutaneous sumatriptan should be considered.

Empfehlung: Triptans are recommended for the treatment of patients with acute migraine associated with menstruation.

Empfehlung: Sumatriptan can be considered for treatment of acute migraine in pregnant women in all stages of pregnancy. The risks associated with use should be discussed before commencing treatment.

For patients experiencing acute migraine, triptans are superior to placebo, for pain relief, pain free within two hours and sustained pain relief at 24 hours.³¹⁻³⁵ (LoE: 1++)

An overview of Cochrane reviews reported that sumatriptan is an effective abortive treatment for acute migraine episodes.³³ The subcutaneous route is the most effective in terms of pain relief at two hours from moderate to severe baseline pain, with an NNT of 2.5 for 4 mg and 2.3 for a 6 mg dose. Efficacy was significantly improved if treatment was taken early, while pain was mild. For oral sumatriptan 50 mg the NNT for pain free at two hours was 6.1 for moderate to severe baseline pain and 4.4 for mild baseline pain. For 100 mg sumatriptan the NNT was 4.7 for pain free at two hours for moderate to severe pain and 2.4 for mild pain. Intranasal sumatriptan is also effective for pain free at two hours (NNT=3.1).³³ (LoE: 1++)

In studies comparing sumatriptan to other triptans, zolmitriptan and almotriptan showed similar efficacy.³³ Rizatriptan 10 mg was superior to all doses of sumatriptan for achieving pain free at two hours. Rizatriptan 5 mg had similar efficacy to sumatriptan 50 mg. Eletriptan 40 mg and 80 mg was superior to both doses of sumatriptan for the outcome of pain free at two hours and was associated with reduced need for rescue medication.³³ (LoE: 1++)

Compared to other therapies, sumatriptan 100 mg was superior for achieving pain free at two hours than aspirin 900 mg with metoclopramide 10 mg, or paracetamol 1,000 mg and metoclopramide 10 mg.³³ Sumatriptan was superior to effervescent aspirin 1,000 mg for headache relief at two hours.³³ (LoE: 1++)

For patients with menstrually-related migraine (MRM), sumatriptan resulted in a therapeutic gain with 25% of patients pain free at two hours with 50 mg and 34% with 100 mg compared to placebo.³⁵ Rizatriptan, frovatriptan and zolmitriptan were also reported to provide benefit for acute treatment of patients with MRM.^{34,35} (LoE: 1++)

Adverse events reported in the trials were described as mild to moderate. Serious adverse events were rare.^{33 31} (LoE: 1++)

Patients using rizatriptan and propranolol should be given a maximum dose of 5 mg rizatriptan due to the risk of interactions and rizatriptan should not be taken within two hours of taking propranolol.¹⁷

One study of cardiovascular outcomes with triptan use reported an OR of 0.86 (95% CI 0.52 to 1.43), for a serious cardiovascular event.³⁶ Triptans are contraindicated in patients with uncontrolled hypertension and in symptomatic

cardiovascular and cerebrovascular disease.¹⁷ Trials of triptans have focused on a population aged 18–65 years. There is therefore no information on triptan use in the over 65s. Hypertension, cardiovascular disease and cerebrovascular disease are all more common in older people. Age is not a contraindication to use of triptans but age and vascular risk factors should be taken into account before prescribing triptans in the over 65s.¹⁷ (LoE: 2++)

The United States Food and Drug Administration (FDA) issued a warning following a small number of case reports of serotonin syndrome in patients whilst taking triptans and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). This has been reviewed and a consensus statement produced by the American Headache Society. Clinical information in the FDA report was lacking and it was concluded that there is insufficient information to determine whether there is an increased risk of serotonin syndrome in patients taking triptans and SSRIs together compared with patients taking SSRIs alone. Given the frequency of coprescribing any risk is very small. It is therefore reasonable to prescribe triptans in patients on SSRIs.³⁷ (LoE: 4)

Registry data has given increasing confidence in the use of triptans in pregnancy. A meta-analysis on the use of triptans, in particular sumatriptan, at all stages of pregnancy compared with women with migraine who did not use triptans showed that the use of triptans in pregnancy is not associated with an increased risk of major congenital malformation or prematurity.³⁸ This is supported by an additional cohort study.³⁹ The risk of spontaneous abortion rates was reported to be higher (OR 1.41, 95% CI 1.11 to 1.80) in the meta-analysis, but this was not assessed in all of the studies and was based on a small number of patients.³⁸ A more recent, larger cohort study (432 women) reported there was no increased risk of spontaneous abortion with triptan use.³⁹ (LoE: 2++)

A further cohort study, where women completed validated questionnaires about their child at 18 and 36 months, suggested that prenatal triptan use (primarily in the first trimester) may be associated with externalising behaviour problems (1.36-fold risk).⁴⁰ The evidence is subject to possible confounders and should be interpreted with caution. (LoE: 2+)

Sumatriptan is the preferred triptan based on efficacy, safety profile and cost. For patients with early vomiting, a nasal or subcutaneous triptan may be more effective. Nasal zolmitriptan 5 mg and sumatriptan 6 mg subcutaneous are effective (see Table 1, section 3.9). Where treatment with paracetamol (all trimesters) or ibuprofen (first and second trimester only) fail, the use of triptans, in particular sumatriptan, in all stages of pregnancy can be considered. None of the triptans are classed as non-teratogenic.

COMBINED THERAPIES

Empfehlung: Combination therapy using sumatriptan (50–85 mg) and naproxen (500 mg) should be considered for the treatment of patients with acute migraine.

A combination of sumatriptan 50–85 mg and naproxen 500 mg is better than placebo or monotherapy with active comparators in patients with acute migraine.⁴¹ Fifty percent of patients with mild pain were pain free at two hours with combination therapy compared to 18% in the placebo group (NNT=3.1, 95% CI 2.9 to 3.5). When baseline pain was moderate to severe the NNT was 4.9 (95% CI 4.3 to 5.7) compared to placebo.⁴¹ The associated features of nausea, photophobia, phonophobia and functional disability were also better managed when combination therapy was used compared to placebo or monotherapy.⁴¹ (LoE: 1++)

The relative benefit of combination therapy when compared to sumatriptan alone was 1.4 with a NNT of 10. However, compared to naproxen alone combination therapy was clearly superior, with a relative benefit of 2.0, NNT=6.1.⁴¹ (LoE: 1++)

Adverse effects were more common with combination therapy than placebo or naproxen alone, but were reported to be mild.⁴¹ (LoE: 1++)

STEROIDS

Two meta-analyses reported that use of steroids (prednisolone or dexamethasone) in addition to other acute treatments provided a small benefit in reducing the rate of moderate or severe headache at 24–72 hours (NNT=10).^{42,43} The studies included in the meta-analyses were small and some reported no statistical difference to placebo. There was also heterogeneity in the additional acute therapies used. Pooled data from six studies reporting a secondary outcome of totally resolved migraine showed no significant benefit from steroids compared to placebo.⁴³ (LoE: 1+)

Adverse events were mild and transient.^{42,43} In all but one study steroids were delivered intravenously to patients presenting to the emergency department. Intravenous steroids are not a viable option in routine practice. (LoE: 1+)

No evidence was identified on the use of prednisolone as a tapered treatment in patients with prolonged migraine (>3 days).

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 24.11.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees
2	(migrain*):ti,ab,kw
3	(hemicrania*):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 24.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"migraine disorders"[mh]
2	migrain*[tiab]
3	hemicrania*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw]

#	Suchfrage
	OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]))) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 24.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"migraine disorders"[mh]
2	"migrain*"[ti]
3	"hemicrania*"[ti]
4	"headache disorders, primary"[mh:noexp]
5	"Headache Disorders"[mh:noexp]
6	"headache"[majr]
7	"headache*"[ti]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 25.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD).** Clinical practice guideline for the primary care management of headache [online]. 2020. [Zugriff: 25.11.2022]. URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/pain/headache/VADoDHeadacheCPGFinal508.pdf>.
 2. **Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, Weiser T.** Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: a systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Neurol* 2022;29(1):350-357.
 3. **Scottish Intercollegiate Guidelines N.** Pharmacological management of migraine [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2018. [Zugriff: 21.11.2022]. (SIGN Publication; Band 155). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1091/sign155.pdf>.
 4. **Singh RBH, VanderPluym JH, Morrow AS, Urtecho M, Nayfeh T, Roldan VDT, et al.** Acute treatments for episodic migraine [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; 2020. [Zugriff: 25.11.2022]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 239). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566246/pdf/Bookshelf_NBK566246.pdf.
 5. **VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, et al.** Acute treatments for episodic migraine in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021;325(23):2357-2369.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo