

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fremanezumab (AJOVY®)

Teva GmbH

Modul 3 A

*Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens
4 Migränetagen pro Monat*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	95
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	104
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	105
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	116
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	116
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	117
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	119
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ICHD 3 Klassifikation der Migräne.....	17
Tabelle 3-2: Häufige Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter wissenschaftlicher Evidenz gemäß S1-Leitlinie	29
Tabelle 3-3: Grundsätze der Migräneprophylaxe.....	32
Tabelle 3-4 Bevölkerungsbezogene Studien zur Prävalenz und Inzidenz der Migräne in Deutschland.....	38
Tabelle 3-5 Inzidenz und Prävalenz für die Berechnung der Zielpopulation	40
Tabelle 3-6 Fünfjahresprognose der Migräneprävalenz bei Erwachsenen	41
Tabelle 3-7 Fünfjahresprognose der Migräneinzidenz bei Erwachsenen	42
Tabelle 3-8 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-9 Absolute Patientenzahlen in der Gesamtbevölkerung und der GKV.....	45
Tabelle 3-10 Herleitung Patientenzahlen in den Teilpopulationen.....	46
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-12 Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der Migräne in Deutschland	49
Tabelle 3-13 Im Volltext gesichtete Quellen zur Epidemiologie der Migräne	50
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-18: Kosten von Best-Supportive-Care	80
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	91
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	92
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	95
Tabelle 3-23: Kosten von Best-Supportive-Care pro Jahr	99

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen in klinischen Studien	114
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne	25
Abbildung 2 Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Epidemiologie der Migräne	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AMS	American Migraine Study
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BSC	Best-Supportive-Care
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CM	Chronische Migräne
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DHS	Dortmunder Gesundheitsstudie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMKG	Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EM	Episodische Migräne
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FHM	Familiäre hemiplegische Migräne
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
GHC	Studie des Deutschen Kopfschmerzkonsortiums
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GNT-HIS	Nationalen telefonischen Gesundheitssurvey (GNT-HIS) des Robert Koch-Instituts
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICHD	International Classification of Headache Disorders
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
ITT	Intention-to-treat
IHS	International Headache Society
KHEntgG	Gesetze über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen
KORA	Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
mITT	Modified intention-to-treat
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomized controlled trial
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SHIP	Study of Health in Pomerania
SHM	Sporadische hemiplegische Migräne
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
TPZ	Thromboplastinzeit
WHO	World Health Organization
zVTa	zweckmäßige Vergleichstherapie a (entspricht Einnahme von Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

AJOVY® (Fremanezumab) ist zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [1]. Für diese Patientengruppe wählt Teva die zweckmäßig Vergleichstherapie (zVT):

- a) Bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthherapie:
 - Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin
- b) Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:
 - Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²
- c) Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:
 - Best-Supportive-Care (BSC)

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 15. Januar 2016 fand gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein erstes Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-162) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin statt [3]. Hierbei wurde zum Anwendungsgebiet „Kopfschmerzprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit episodischer und chronischer Migräne“ folgende zVT vom G-BA empfohlen:

¹ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

² Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne.

- Unter Berücksichtigung der Zulassung und ggf. der Vorbehandlung: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat [3].

Des Weiteren hat nach Aufforderung seitens der Teva GmbH (Beratungsanforderung 2017-B-022) am 11. Mai 2017 gemäß § 8 AM-NutzenV ein zweites Beratungsgespräch mit dem G-BA in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden [2]. Hierbei wurde zu den Anwendungsgebieten „Prophylaxe von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer oder episodischer Migräne, die auf 2 – 4 prophylaktische Behandlungen nur unzureichend angesprochen haben“ und „Prophylaxe von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer oder episodischer Migräne, die auf prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ folgende zVT vom G-BA empfohlen:

- a) Bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vorthherapie:
 - Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin
- b) Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:
 - Valproinsäure³ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A⁴
- c) Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:
 - BSC

Die folgenden drei Fragestellungen wurden im Hinblick auf den Zusatznutzen von Fremanezumab in der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetag pro Monat untersucht:

- Fragestellung a: Besteht für erwachsene Patienten, die unbehandelt sind oder auf eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, die aber aufgrund von Zulassung oder Vorthherapie grundsätzlich für eine Therapie mit den genannten Wirkstoffklassen in Frage kommen, ein Zusatznutzen bei einer monatlichen bzw. einer vierteljährlichen Therapie mit Fremanezumab?
- Fragestellung b: Besteht für erwachsene Patienten, die auf eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol und Flunarizin und Topiramat und Amitriptylin nicht angesprochen

³ Entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

⁴ Entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne (CM).

haben oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, für die in der Folge eine Therapie mit Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur für CM-Patienten) infrage kommen, ein Zusatznutzen bei einer monatlichen bzw. einer vierteljährlichen Therapie mit Fremanezumab?

- Fragestellung c: Besteht für erwachsene Patienten, die auf eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol und Flunarizin und Topiramat und Amitriptylin und Valproinsäure und Clostridium botulinum Toxin Typ A [nur für chronische (CM)-Patienten] nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind, für die nur noch eine Therapie mit BSC infrage kommen, ein Zusatznutzen bei einer monatlichen bzw. einer vierteljährlichen Therapie mit Fremanezumab?

Die Patienten in den pivotalen Zulassungsstudien HALO (CM) (chronische Migräne) und HALO (EM) (episodische Migräne) litten im Durchschnitt seit ca. 20 Jahren an Migräne (max. seit 65 Jahren). Nach einer derart langen Erkrankungsdauer ist davon auszugehen, dass die Patienten, die in die vorgelegten Studien eingeschlossen wurden, bereits (mindestens) eine Migräneprophylaxetherapie vor Studieneinschluss eingenommen haben.

In den beiden HALO-Studien haben 30 % bzw. 21 % der Patienten (Intention to treat (ITT)-Population) bereits mindestens eine dokumentierte prophylaktische Therapie (z. B. vorheriger Topiramat-Gebrauch, vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1) erhalten. Zudem nahmen zu Studienbeginn in den HALO-Studien 21 % der Patienten eine Migräneprophylaxe ein. Trotz der aktuellen oder der vorherigen Einnahme von mindestens einer Migräneprophylaxe litten die Patienten bei Studieneinschluss im Durchschnitt noch an 20,3 Tagen an Kopfschmerzen [Standardabweichung (SD): 4,13] und an 16,2 Tagen an Migräne (SD: 5,07) [HALO (CM)-Studie] bzw. 11,1 Tagen an Kopfschmerzen (SD: 2,45) und an 9,1 Tagen an Migräne (SD: 2,64) [HALO (EM)-Studie] (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der FOCUS-Studie mussten die Patienten auf 2 – 4 prophylaktische Migränetherapien zum Zeitpunkt des Screenings unzureichend angesprochen haben. Trotz des Versagens auf 2 – 4 Migräneprophylaxetherapien bzw. bei einer Teilpopulation an Patienten trotz eines Versagens auf 2 – 3 prophylaktische Migränetherapien und Valproinsäure – dem ‚last-line‘ Medikament in Deutschland –, wiesen die Patienten in der FOCUS-Studie bei Studieneinschluss durchschnittlich noch 14,3 Kopfschmerztage (SD: 6,05) und 14,2 Migränetage (SD: 5,77) auf (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1).

Entsprechend der vom G-BA im zweiten Beratungsgespräch genannten zVT werden in der vorliegenden Nutzenbewertung verschiedene Teilpopulationen (Modified intention-to-treat, mITTs) aus den Studien HALO (chronische Migräne, CM), HALO (episodische Migräne, EM) und FOCUS für die Beantwortung der Frage der Zusatznutzenbewertung gebildet:

- a) Um die Zielpopulation a „Unbehandelte Patienten oder Patienten mit Therapieversagen gegenüber einer Therapie“ abzubilden, wurde die **mITTa** gebildet. Hierzu wurden die Patienten des jeweiligen Placeboarms der HALO (CM)- und HALO (EM)-Studie wie folgt selektiert:

1. Einschluss der Patienten im jeweiligen Placeboarm, die **während der Studie** folgende **Begleitmedikationen zur Migräneprophylaxe** einnahmen: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin (im Folgenden Placebo + zVTa genannt)

Die Patienten aus den Placeboarmen wurden mit den Patienten aus denselben Studien, die eine Fremanezumab-Behandlung erhielten, verglichen. Diese nahmen keine Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe ein. Demnach wurden die Patienten der Fremanezumabarme wie folgt selektiert:

2. Einschluss der Patienten im jeweiligen Fremanezumabarm **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie**

Die mITTa wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung a vorgelegt und zum Ableiten des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + zVTa herangezogen. Die Zulassungsstudien HALO (CM) und HALO (EM) waren multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-3-Studien. Zu Studienbeginn nahmen in den HALO-Studien 21 % der Patienten seit mindestens 2 Monaten in stabiler Dosis eine Migräneprophylaxe ein. Trotz der aktuellen Einnahme von mindestens einer Migräneprophylaxe wiesen die Patienten wie oben erwähnt eine hohe Kopfschmerzfrequenz auf. Diese Patienten können demnach im Placeboarm als Vergleichsgruppe mit der vom G-BA bestimmten zVT und der Einnahme von Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin herangezogen werden. Die Limitation dieser nachträglich selektierten mITTa ist, dass keine Randomisierung und kein Therapieeustart der Migräneprophylaxe in gleicher Weise wie im Falle von Fremanezumab stattfand. Entsprechend haben die Vergleichsgruppen „Placebo + zVTa“ und „Fremanezumab“ nicht den gleichen Bezugspunkt und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten durch einen Therapiewechsel zusätzlich profitieren hätten können.

Die mITTb wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung b gebildet.

- b) Um die Zielpopulation b „Patienten mit Therapieversagen auf oben genannte Therapien (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin)“ abzubilden, wurde die **mITTb** gebildet. Hierzu wurden die Patienten wie folgt selektiert:

1. Einschluss der Patienten im Placeboarm, die **vor dem Screening** auf folgende **Vorthérapien** (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet waren oder diese nicht vertrugen (Therapieversagen Ebene a): Metoprolol oder Propranolol und Flunarizin und Topiramat und Amitriptylin. Zudem erhielten die Patienten als **Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie** Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A.
2. Einschluss der Patienten **ohne Begleitmedikation zur Migräneprophylaxe während der Studie** in den Fremanezumabarmen

Die begleitende Einnahme von Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A erfolgte durch keinen Patienten in keiner der Studien. Es können demnach keine Daten für Fragestellung b vorgelegt werden.

Die mITTc wird im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung c dargestellt.

- c) Um Patienten zu untersuchen, für die nur noch die Therapie „BSC“ in Frage kommt, wurde die **mITTc** gebildet. Die Patienten wurden wie folgt in der FOCUS-Studie selektiert:

1. Einschluss der Patienten, für die in der Vergangenheit die Einnahme von Valproinsäure dokumentiert war (im Folgenden wird der Placeboarm als „Placebo + BSC“ bezeichnet)

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. Mai 2017 an, dass „[...] Nur für den Fall, dass Patienten auch auf Valproinsäure bzw. Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht angesprochen haben bzw. sie nicht vertragen werden oder die Patienten für diese Wirkstoffe nicht geeignet sind, ist die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC).“ [...] „Die Geschäftsstelle weist Teva darauf hin, dass dokumentiert werden sollte, dass alle unter a) und b) genannten Wirkstoffe bzw. pharmakologische Wirkstoffklassen zur Behandlung der Patienten vom Studienarzt in Erwägung gezogen wurden, bevor eine BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wird.“ In Deutschland ist Valproinsäure gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) grundsätzlich verordnungsfähig, „wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist“ [4]. Für einen Patienten, der eine Valproinsäure-Therapie initiierte, sind folglich alle anderen Therapien bereits nicht mehr erfolgreich oder kontraindiziert. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) führt zudem in seinem „Leitfaden für medizinische Fachkräfte“ (2018) an, dass die Therapie mit Valproat aufgrund des erhöhten Risikos für Entwicklungsstörungen von Kindern im Mutterleib generell streng abzuwägen ist. Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte stets vor dem Hintergrund der Frage, ob wirklich keine therapeutische Alternative für die Patientin verfügbar ist, diskutiert werden [5]. In Anbetracht dessen, dass Frauen zwei- bis dreimal häufiger von Migräne betroffen sind als Männer (siehe 3.2.3), ist die Anwendung von Valproat in diesem Zusammenhang klar als letzte Therapieoption zu sehen, sodass die Selektion der Teilpopulation c) (mITTc) in der FOCUS-Studie über diesen Wirkstoff erfolgen kann. Die mITTc der Studie FOCUS wird zur Beantwortung der Fragestellung c vorgelegt und zum Ableiten des Zusatznutzens von Fremanezumab gegenüber Placebo + BSC herangezogen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die zugrunde gelegten Quellen sind die Niederschriften der Beratungsgespräche vom 15. Januar 2016 und vom 11. Mai 2017 [2; 3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Teva GmbH 2019. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze - Stand: März 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2017-B-022 vom 11. Mai 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2015-B-162 vom 15. Januar 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use).
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2018. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproathaltigen Arzneimitteln bei Patientinnen: Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsprävention.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Migräne gilt als progrediente Erkrankung, bei der die Kopfschmerzfrequenz bei einigen Patienten vom episodischen Stadium (mit < 15 Kopfschmerztagen/Monat) zum chronischen Stadium (erhöhte Frequenz an Kopfschmerzepisoden mit ≥ 15 Kopfschmerztagen/Monat, davon ≥ 8 Tage mit Kopfschmerzen und Symptomen, die einer vollständig ausgebildeten Migräneattacke entsprechen) fortschreiten kann [1]. Bei der chronischen und der episodischen Migräne handelt es sich demnach um verschiedene Stadien derselben Krankheit entlang eines Kontinuums. Klinisch entwickelt sich die chronische Migräne (CM) immer aus der episodischen Migräne (EM). Dies bedeutet, dass eine CM nicht *de novo* bei Patienten ohne Migräne (mit oder ohne Aura) auftritt [2]. Das Fortschreiten der EM zur CM kann Monate bis Jahre dauern. In 80 % der Fälle erfolgt das Fortschreiten allmählich, während es in 20 % der Fälle zu einer abrupten Progression kommt [3; 4].

Migräne kann bei Personen jeden Alters auftreten, der Schwerpunkt der Manifestation liegt jedoch zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr [5]. Frauen sind dabei im Verhältnis zu Männern zwei- bis dreimal häufiger betroffen. Der natürliche Verlauf der Migräne variiert stark, so dass sich längere Phase mit geringer Attackenfrequenz mit Phasen hoher Häufigkeit abwechseln [6].

Im Zusammenhang mit Migräne kommt es zu erheblichen Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit der Patienten in ihrem Alltag sowie der Lebensqualität insgesamt. Die Tatsache, dass Migräne laut dem Bericht zur Global Burden of Disease (GBD) aus dem Jahr 2010 auf der Liste der neurologischen Krankheiten auf Platz 1 liegt, unterstreicht die Beeinträchtigung durch die Erkrankung [7].

Klinisches Bild

Migräneattacken sind durch heftige, häufig einseitige pulsierend-pochende Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen, gekennzeichnet. Bei einem Drittel der Patienten erstrecken sich die Kopfschmerzen zusätzlich auf die andere Kopfseite (holokranielle Kopfschmerzen). Die einzelnen Attacken sind häufig begleitet von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu (Photophobie), Lärmempfindlichkeit (Phonophobie) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen. Die Intensität kann von Attacke zu Attacke stark variieren. Die Dauer der Attacken beträgt nach der Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zwischen 4 und 72 Stunden [1]. Vorbotensymptome der Migräne treten einige Stunden bis zwei Tage vor den sonstigen Symptomen einer Migräneattacke auf (Prodromalstadium). Diese umfassen in unterschiedlicher Kombination Beschwerden wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Nackensteifigkeit, Licht- oder Lärmüberempfindlichkeit, Übelkeit, Verschwommensehen, Gähnen oder Blässe. Unmittelbar vor einer Migräneattacke kann es zudem zu einer sogenannten Aura kommen. Hierbei handelt es sich in den meisten Fällen um unterschiedliche neurologische Störungen wie z. B. Gesichtsfeldausfälle, Parästhesien und Paresen. Diese Symptome können auch begleitend mit dem Schmerz auftreten bzw. anhalten [1]. Neben der Migräneaura gibt es die nach dem akuten Kopfschmerz auftretende Rückbildungsphase (Postdromalstadium), die zwar nur selten mit Behinderungen einhergeht, jedoch das durch den akuten Kopfschmerz verursachte Leiden verlängern und die Betroffenen manchmal in ihren Tätigkeiten einschränken kann [8].

Komorbiditäten der Migräne sind u. a. Schlafstörungen, Fatigue, andere Schmerzstörungen, andere neurologische Störungen, psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und Angststörungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Magen-Darm-Probleme [9-15].

Pathogenese

Die Pathogenese der Migräne ist bis heute nicht abschließend geklärt. Zwei Erklärungsansätze spielen bei der Ursachenforschung der Migräne die größte Rolle. Bei dem neuronalen Erklärungsansatz, der Neuroinflammation, liegt die Ursache der Migräne in einer übermäßigen Ausschüttung von schmerzvermittelnden Neurotransmittern. In Folge dieser neurogenen Entzündung entstehen ausstrahlende Schmerzimpulse, welche den Migränekopfschmerz bewirken. Die Neuroinflammation steigert die Schmerzempfindlichkeit, sodass die Pulsschlagwelle des Blutes als pulsierender Schmerz empfunden wird [16; 17]. Bei dem neurovaskulären Erklärungsansatz liegt die Ursache der Migräne in einer Änderung des Blutflusses und einer Gefäßerweiterung während des eigentlichen Migräneanfalls [18; 19]. Der verstärkt durchblutete Teil des Gehirns reagiert in der Folge überempfindlich auf Reize. Unabhängig vom Auslöser ist das vaskuläre System, welches den Nervus trigeminus versorgt (trigeminovaskuläres System, TgvS), an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Migräne mehrheitlich beteiligt [20; 21].

Die klinische Beobachtung eines Krankheitskontinuums von EM zu CM wurde in mehreren Studien mit funktioneller Bildgebung gezeigt. Es kommt sowohl bei EM als auch bei CM zu einer abnormen Aktivierung des Hirnstamms [22-25].

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ist in beiden Stadien der Migräne – der EM und der CM – von Bedeutung, da es an der kritischen Schnittstelle zwischen peripheren Migräne-Ereignissen und der zentralen Migränemodulation steht [26]. Die interiktalen CGRP-Spiegel im peripheren Blut sind sowohl bei CM- als auch bei EM-Patienten im Vergleich zu Kontrollen erhöht und zudem bei CM-Patienten höher als bei EM-Patienten. Dies deutet darauf hin, dass die CM einen refraktären Subtyp der Migräne darstellt und dass CGRP nicht nur ein Risikofaktor für das Auftreten einer Migräne ist, sondern darüber hinaus auch ein prädisponierender Faktor für die Progression einer EM zur CM [27]. Die Hemmung von CGRP hat sich in der präventiven Behandlung der EM und der CM als wirksam erwiesen [28-30].

Klassifikation der Migräne

Gemäß der ICHD-Klassifikation lässt sich die Migräne in verschiedene Subtypen einteilen. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über diese.

Tabelle 3-1: ICHD 3 Klassifikation der Migräne

ICHD-3 Code	Diagnose
1.	Migräne
1.1	Migräne ohne Aura
1.2	Migräne mit Aura
	1.2.1 Migräne mit typischer Aura
	1.2.1.1 Typische Aura mit Kopfschmerz
	1.2.1.2 Typische Aura ohne Kopfschmerz
	1.2.2 Migräne mit Hirnstammaura
	1.2.3 Hemiplegische Migräne
	1.2.3.1 Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)
	1.2.3.1.1 Familiäre hemiplegische Migräne Typ 1 (FHM1)
	1.2.3.1.2 Familiäre hemiplegische Migräne Typ 2 (FHM2)
	1.2.3.1.3 Familiäre hemiplegische Migräne Typ 3 (FHM3)

ICHD-3 Code	Diagnose
	1.2.3.1.4 Familiäre hemiplegische Migräne, andere Genloci
	1.2.3.2 Sporadische hemiplegische Migräne (SHM)
	1.2.4 Retinale Migräne
1.3	Chronische Migräne
1.4	Migränekomplikationen
	1.4.1 Status migränosus
	1.4.2 Anhaltende Aura ohne Hirninfarkt
	1.4.3 Migränöser Infarkt
	1.4.4 Epileptischer Anfall, durch Migräneaura getriggert
1.5	Wahrscheinliche Migräne
	1.5.1 Wahrscheinliche Migräne ohne Aura
	1.5.2 Wahrscheinliche Migräne mit Aura
1.6	Episodische Syndrome, die mit einer Migräne einhergehen können
	1.6.1 Rezidivierende gastrointestinale Störungen
	1.6.1.1 Zyklisches Erbrechen
	1.6.1.2 Abdominelle Migräne
	1.6.2 Gutartiger paroxysmaler Schwindel
	1.6.3 Gutartiger paroxysmaler Tortikollis

Im Folgenden werden die Teile der ICHD-Klassifikation dargestellt, die die Patienten in der vorliegenden Nutzenbewertung in Modul 4 näher beschreiben. Demzufolge wird nur auf die *Migräne ohne Aura*, *Migräne mit Aura*, *CM* und *Wahrscheinliche Migräne* der ICHD-3 eingegangen (in Tabelle 3-1 hervorgehoben) [1].

Migräne ohne Aura

Migräne ohne Aura zeichnet sich dadurch aus, dass wiederkehrende Kopfschmerzen mit einer Attackendauer von 4 bis 72 Stunden auftreten. Sie steht typischerweise in Verbindung mit einer einseitigen Lokalisation, hat einen pulsierenden Charakter, zeigt eine mäßige bis starke Intensität, wird durch körperliche Routineaktivitäten verstärkt und von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit begleitet [1].

Migräne mit Aura

Migräne mit Aura umfasst wiederkehrende, für Minuten anhaltende Attacken mit einseitigen, komplett reversiblen visuellen, sensorischen oder sonstigen Symptomen des Zentralnervensystems, die sich in der Regel allmählich entwickeln und denen meist Kopfschmerzen und damit verbundene Migränesymptome folgen [1].

Die Aura tritt in der Regel unmittelbar vor dem Kopfschmerz auf, kann jedoch auch nach Beginn der Kopfschmerzphase einsetzen oder sich bis in die Kopfschmerzphase hinein fortsetzen. Häufig zeigt sich ein Fortifikationsspektrum. Hierunter versteht man eine Zickzack-Figur nahe dem Fixationspunkt, die sich allmählich nach rechts oder links ausbreitet. Ein weiteres Aurasymptom können Sensibilitätsstörungen in Form von nadelstichartigen Parästhesien sein. Diese breiten sich langsam vom Ursprungsort aus und betreffen größere oder kleinere Teile einer Körperhälfte einschließlich des Gesichtes und/oder der Zunge. Weniger häufig sind Sprachstörungen, üblicherweise aphasische Störungen.

Gemäß ICHD-Klassifikation lässt sich die Migräne mit Aura in weitere Subtypen unterscheiden, die in Tabelle 3-1 aufgeführt werden.

Chronische Migräne

Die Kopfschmerzen erfüllen die Kriterien der CM, sofern der Kopfschmerz über mehr als 3 Monate an 15 oder mehr Tagen pro Monat auftritt und an mindestens 8 Tagen pro Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes (definiert durch die ICHD) aufweist.

Tatsächlich kann sich der Kopfschmerzcharakter jedoch nicht nur von einem Tag zum anderen, sondern sogar innerhalb desselben Tages ändern. Es werden Attacken mit wie auch ohne Aura gezählt, ebenso wie sowohl migräneartige als auch spannungstypartige Kopfschmerzen (nicht jedoch sekundäre Kopfschmerzen). Die Charakterisierung häufig wiederkehrender Kopfschmerzen erfordert das Führen eines Kopfschmerztagebuchs, in dem Informationen zum Schmerz und den mit ihm verbundenen Symptomen mindestens einen Monat lang tagtäglich aufgezeichnet werden. Die häufigste Ursache von Symptomen, die auf eine CM hindeuten, ist Medikamentenübergebrauch gemäß Definition unter *Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Medikamentenübergebrauch*. Rund 50 % der Patienten, die vermeintlich eine CM aufweisen, kehren nach dem Entzug zu einem episodischen Migränetyp zurück [1].

Wahrscheinliche Migräne

Wahrscheinliche Migräne liegt vor, wenn bei einer migräneartigen Attacke ein Merkmal fehlt, das erforderlich ist, um die Kriterien eines der oben aufgeführten Migränetypen oder Subtypen vollständig zu erfüllen und die nicht die Kriterien einer anderen Kopfschmerz Erkrankung erfüllen. Die Wahrscheinliche Migräne lässt sich wiederum je nach Auftreten einer Aura in zwei Subgruppen unterteilen (siehe Tabelle 3-1).

Mögliche Triggerfaktoren einer Migräne

Ein Großteil der Patienten (ca. 80 %) gibt bestimmte Triggerfaktoren im Zusammenhang mit ihrer Migräne an, wobei oftmals eine Kombination oder ein zufälliges Zusammentreffen mehrerer vermuteter Auslöser zu einer Migräneattacke führt [6]. Zu möglichen Auslösern zählen unter anderem Alkohol, Veränderungen des Schlaf-Wachrhythmus, Stress, Emotionen, hormonelle Schwankungen, Hunger und Umweltfaktoren, wie z. B. Gerüche oder grelles Licht [31]. Folgende fünf Punkte beschreiben diese sogenannten Triggerfaktoren näher:

1. Es gibt nicht einen Faktor (z. B. Rotwein, Schokolade, Stress), der bei allen Migränpatienten als Triggerfaktor anzusehen ist.
2. Es kommt selten vor, dass ein Triggerfaktor konsistent eine Migräneattacke bei einem Patienten auslöst.
3. Das Zusammenwirken zweier Faktoren kann notwendig sein, um eine Migräneattacke auszulösen.
4. Gelegentlich kann ein Triggerfaktor gleichzeitig auch zur Behandlung von Migräne dienen (z. B. Koffein).
5. Ein geregeltes Essverhalten – regelmäßiges Einhalten von Mahlzeiten – zeigt eine höhere Erfolgsquote für die Kontrolle der Migräne als jegliche spezifische Diät oder Vermeidung von Nahrungsmitteln.

Es lassen sich folglich individuelle Triggerfaktoren identifizieren, die sich jedoch mit der Zeit, bzw. auch zwischen einzelnen Attacken, verändern können.

Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf die Anamnese und einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund.

Die folgenden ICHD-3 Diagnosekriterien müssen für die unterschiedlichen Stadien einer Migräne zutreffen [1]:

Migräne ohne Aura

Zu den diagnostischen Kriterien zählen:

- A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:
 - 1. einseitige Lokalisation
 - 2. pulsierender Charakter
 - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 - 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

Migräne mit Aura

Zu den diagnostischen Kriterien zählen:

- A. Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen
- B. Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome:
 - 1. visuell
 - 2. sensorisch
 - 3. Sprechen und/oder Sprache
 - 4. motorisch
 - 5. Hirnstamm
 - 6. retinal
- C. Mindestens zwei der folgenden vier Merkmale sind erfüllt:
 - 1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg und/oder zwei oder mehr Symptome treten nacheinander auf
 - 2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf
 - 3. jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an
 - 4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
 - 5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv

6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten

D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Chronische Migräne

Zu den diagnostischen Kriterien zählen:

- A. Kopfschmerz (migräneartig oder spannungstypartig) an ≥ 15 Tagen/Monat über > 3 Monate, welcher Kriterium B und C erfüllt
- B. Auftreten bei einem Patienten, der mindestens fünf Attacken gehabt hat, welche die Kriterien B bis D für eine 1.1 *Migräne ohne Aura* und/oder die Kriterien B und C für eine 1.2 *Migräne mit Aura* erfüllt
- C. An ≥ 8 Tagen/Monat über > 3 Monate, wobei einer der folgenden Punkte erfüllt ist:
1. Kriterium C und D für eine 1.1 *Migräne ohne Aura*
 2. Kriterium B und C für eine 1.2 *Migräne mit Aura*
 3. Der Patient geht bei Kopfschmerzbeginn von einer Migräne aus und der Kopfschmerz lässt sich durch ein Triptan- oder Ergotaminderivat lindern
- D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

Wahrscheinliche Migräne

Zu den diagnostischen Kriterien zählen:

- A. Attacken, die mit einer Ausnahme die Kriterien A bis D einer 1.1 *Migräne ohne Aura* oder mit einer Ausnahme die Kriterien A bis C einer 1.2 *Migräne mit Aura* erfüllen
- B. Attacken, die nicht die ICHD-3-Kriterien einer anderen Kopfschmerzerkrankung erfüllen
- C. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel durch den Hausarzt oder einen Neurologen.

Zielpopulation

Zusammenfassend stellen entsprechend der Zulassung von Fremanezumab für die Migräneprophylaxe Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat die Zielpopulation dar [32].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Zusammenhang mit der Migränetherapie muss zwischen der medikamentösen Akuttherapie sowie der nicht-medikamentösen und der medikamentösen Prophylaxe unterschieden werden [33]. Die nicht-medikamentöse Prophylaxe stellt innerhalb des in dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Anwendungsgebiets gemäß dem G-BA keine Therapieoption dar [34; 35]. Demnach wird im Folgenden auf die medikamentöse Migräneprophylaxe eingegangen.

Therapieziele der medikamentösen Migräneprophylaxe gemäß den Versorgungsleitlinien

Das übergeordnete Ziel einer effektiven Migräneprophylaxe ist es, den Leidensdruck, die Einschränkung der Lebensqualität und das Risiko eines Medikamentenübergebrauchs weitestgehend zu verbessern bzw. zu verhindern. Die Indikation zur Migräneprophylaxe wird ergänzend durch folgende Kriterien gestützt, welche jedoch nicht evidenzbasiert sind [33]:

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

Die medikamentöse Migräneprophylaxe hat das Ziel, die Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken zu reduzieren sowie Kopfschmerzen bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln vorzubeugen sowie durch eine Reduktion der Kopfschmerz- und Migränetage die Einnahme von Akutmedikation zu reduzieren. Generell wird von einer Wirksamkeit der Migräneprophylaxe bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 50 % gesprochen. Sowohl die *European Medicines Agency* (EMA) als auch der G-BA sehen eine Reduzierung der Frequenz von Migräneattacken $\geq 50\%$ als klinisch relevant an [36; 37]. In der

Regel handelt es sich bei der Migräneprophylaxe um eine Dauertherapie. Im Falle von prophylaktischer Tablettentherapie sollte die Medikation langsam eingeschlichen werden und nach einer Therapiedauer von 6 – 12 Monaten auf ihre Notwendigkeit überprüft werden. Sollte innerhalb von 2 Monaten nach Erreichen der Enddosis keine relevante Verbesserung vorliegen, empfiehlt die Leitlinie einen Therapiewechsel. Jegliche medikamentöse Therapie sollte in Kombination mit nicht-medikamentösen Maßnahmen erfolgen (z. B. Ausdauersport oder Entspannungsverfahren) (siehe Abbildung 1) [33].

Aktuelle Therapieoptionen und Limitationen der gegenwärtigen Migräneprophylaxe

Abbildung 1 gibt einen Überblick über aktuell in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlene Wirkstoffe, die für die Prophylaxe der Migräne eingesetzt werden können sowie die Grundsätze der medikamentösen Prophylaxe.

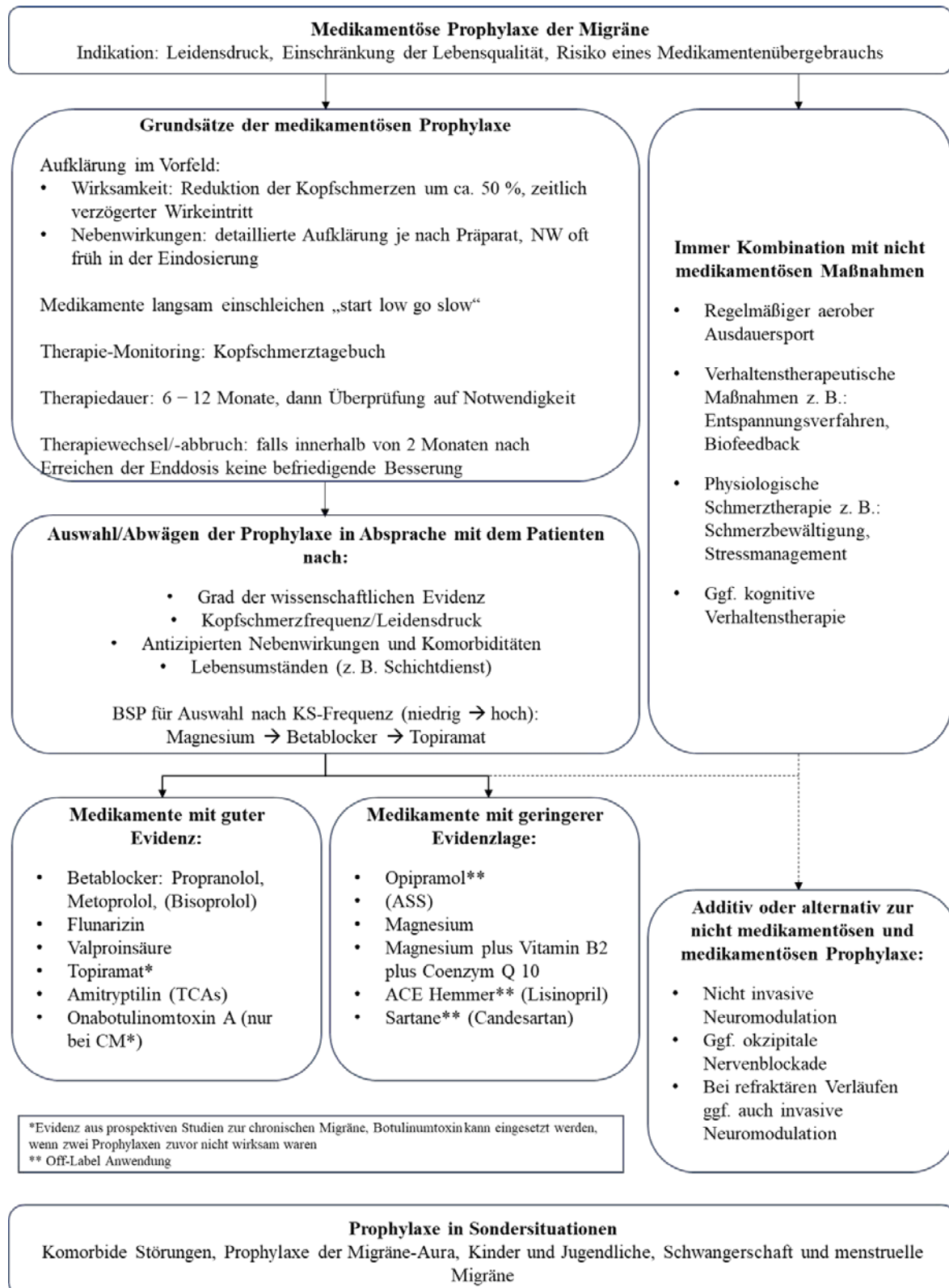


Abbildung 1: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

[33]

ACE = Angiotensin Converting Enzyme, ASS = Acetylsalicylsäure, BSP = Beispiel, KS = Kopfschmerz, NW = Nebenwirkung, TCA = Tricyclic Antidepressant (trizyklisches Antidepressivum)

Je nach Evidenzlage lassen sich die Medikamente in zwei Klassen (gute oder geringere Evidenz) unterteilen. Im Folgenden wird auf die Therapieoptionen mit guter Evidenz und deren Limitationen näher eingegangen.

Betablocker

Metoprolol, Propranolol

Die Betablocker Metoprolol und Propranolol sind neben der Therapie von Herzkrankheiten auch zur Migräneprophylaxe zugelassen. Sie stehen jedoch mit einigen Nebenwirkungen im Zusammenhang. Zu den häufigsten zählen Müdigkeit, arterielle Hypotonie, Schlafstörungen, Schwindel, Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden sowie erektile Dysfunktion [38; 39]. Diese Therapien waren ursprünglich für andere Indikationen als die Migräne gedacht und ihre Anwendung basiert auf empirischen Daten statt auf belegten pathophysiologischen Konzepten.

Kalziumkanalblocker

Flunarizin

Flunarizin ist primär zur Behandlung von fachärztlich abgeklärtem vestibulärem Schwindel infolge von anhaltenden Funktionsstörungen des Gleichgewichtsapparates (Vestibularapparates) zugelassen. Zudem ist es zugelassen zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat [40]. Flunarizin war ebenfalls ursprünglich für andere Indikationen als die Migräne gedacht und die Anwendung basiert ebenfalls auf empirischen Daten statt auf belegten pathophysiologischen Konzepten. Auch hier kann es zu einer Reihe von unerwünschten Ereignissen kommen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Flunarizin zählen Müdigkeit, Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden, Depression, Hyperkinesen und Tremor [40].

Antikonvulsiva/Antiepileptika

Topiramat

Das Anwendungsgebiet von Topiramat ist bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren die Behandlung von fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierte Anfälle sowie primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Zudem ist es zugelassen zur Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind. Topiramat ist zudem indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden [41]. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung. Topiramat war ebenfalls ursprünglich für andere Indikationen als die Migräne gedacht.

Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien, Geschmacksveränderungen, Psychosen, Nierensteine, Depression oder Engwinkelglaukom werden als häufigste Nebenwirkungen genannt [41].

Antidepressiva

Amitriptylin

Amitriptylin besitzt eine Zulassung für die Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen, für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, zur prophylaktischen Behandlung von chronischen Spannungskopfschmerzen bei Erwachsenen, zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen und zur Behandlung der Enuresis nocturna bei Kindern ab 6 Jahren, wenn eine organische Ursache, einschließlich Spina bifida und verwandte Störungen, ausgeschlossen wurde und mit allen anderen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsmaßnahmen, einschließlich Antispastika und Vasopressin-verwandten Arzneimitteln, kein Ansprechen erzielt wurde. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Amitriptylin gehören Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel oder Gewichtszunahme.

Muskelrelaxantien

Clostridium botulinum Toxin Typ A

BOTOX® (Clostridium botulinum Toxin Typ A) hat im September 2011 die Zulassung zur Linderung der Symptome von chronischer Migräne bei Erwachsenen, die unzureichend auf prophylaktische Migränebehandlungen angesprochen haben oder diese nicht vertrugen, vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erhalten. Die Behandlung mit BOTOX® ist gemäß Fachinformation ausschließlich Neurologen vorbehalten, die auf die Behandlung der chronischen Migräne spezialisiert sind [42]. Bezüglich der erfolgten Vortherapien empfehlen Ruscheweyh *et al.* 2 bis 3 leitliniengerechte orale migräneprophylaktische Medikationen in ausreichender Dosierung und Dauer (mindestens zwei Monate nach Erreichen der Zieldosis) ohne Erfolg, bzw. die nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind, bevor eine Therapie mit BOTOX® begonnen wird. Wenn möglich sollte eine der Vortherapien Topiramat sein, welches über eine gute Evidenzlage bei chronischer Migräne verfügt [43]. In seinem Therapiehinweis empfiehlt der G-BA die Therapie mit BOTOX® im Rahmen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise ausschließlich bei chronischer Migräne unter der Bedingung dass (Position A) „Vor der Anwendung von Botulinumtoxin A [...] alle anderen im Einzelfall zweckmäßigen und wirtschaftlichen für den Patienten in Frage kommenden prophylaktischen Maßnahmen sorgfältig durchgeführt werden“ sollten bzw. (Position B) „mindestens 2 medikamentöse Therapien aus verschiedenen wirtschaftlichen Wirkstoffgruppen eingesetzt werden“, bevor BOTOX® zur Anwendung kommt [42]. Die häufigsten Nebenwirkungen im PREEMPT-Studienprogramm, welches auch deutsche Studienzentren einschloss (PREEMPT₂-Studie), waren Nackenschmerzen (8,7 %) sowie Muskelschwäche in oder nahe der injizierten Muskulatur (5,5 %) und Infekte der oberen Atemwege (Sinusitis: 5,1 %). Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 4,8 % der BOTOX®-

Patienten auf [44]. Zudem kann es in den Tagen nach der Injektion zu einer Verstärkung der Kopfschmerzen kommen. In einer deutschen Studie nahmen 50 % der Patienten bei Beginn einer BOTOX®-Therapie ein orales Migräneprophylaktikum ein. Zu der Wirkung als Kombinationstherapie gibt es jedoch keine Daten [43].

Off-Label use: Antikonvulsiva/Antiepileptika

Valproinsäure

Seit September 2010 besteht die Möglichkeit der Anwendung von Valproinsäure als Migräneprophylaxe für Erwachsene im Rahmen eines nicht zugelassenen Anwendungsgebietes (Off-Label-Indikation), wenn die Therapie mit anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist [37]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Müdigkeit, Schwindel, Tremor, Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme und Leberfunktionsstörungen [33]. Die größte Problematik stellt jedoch die Anwendung von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter dar. Valproinsäure sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Die Einnahme von Valproinsäure führt im Falle einer Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko von Missbildungen, Entwicklungsstörungen und autistischen Störungen. Während der Behandlung mit Valproinsäure ist demnach eine effektive Methode der Kontrazeption erforderlich. Falls keine wirksame Methode der Kontrazeption angewendet wird, ist der Einsatz von Valproinsäure kontraindiziert. Aufgrund des unter der Behandlung mit Antiepileptika Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten erfordert insbesondere die Behandlung von Patienten mit Depressionen ein sorgfältiges Monitoring. Auch bei Patienten mit einer Epilepsie oder bipolaren Störung, für deren Behandlung Valproinsäure zugelassen ist, kann eine Migräneprophylaxe erforderlich sein. Da aussagefähige Studien zu einer kombinierten Indikation („Doppelindikation“) nicht vorliegen, bedarf der Einsatz von Valproinsäure bei dieser Patientengruppe einer besonderen patientenindividuellen Abwägung. Insbesondere ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Valproinsäure im Vergleich zu vorbestehenden oder alternativen Therapieregimen auch fachärztlich zu bewerten [37; 45].

Monoklonale Antikörper

Erenumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher mit Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) um dessen Bindung am CGRP-Rezeptor konkurriert. Erenumab ist für die Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat indiziert [46]. Es kann jedoch aufgrund der erst kürzlich in Deutschland erfolgten Zulassung im Juli 2018 nicht zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis gezählt und der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Der G-BA sieht in seinem Beschluss einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientenpopulation c (Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen).

Galcanezumab ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher an CGRP bindet und so dessen Wirkung inhibiert. Der Wirkstoff wurde im November 2018 für die Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen [47]. Da die G-BA Bewertung noch aussteht, kann der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über ausgewählte Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter Evidenz gemäß der S1-Leitlinie der DGN [33].

Tabelle 3-2: Häufige Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter wissenschaftlicher Evidenz gemäß S1-Leitlinie

Wirkstoff	Nebenwirkung (Auswahl)	Kontraindikation (Auswahl)
Propranolol	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, erektile Dysfunktion	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Metoprolol		
Bisoprolol		
Flunarizin	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: M. Parkinson in der Familie
Topiramamat	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacks-veränderungen, Psychosen, Nierensteine, Depression S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom R: Depression, Angststörung, geringes Körpergewicht, Anorexie
Valproinsäure	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag; Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Frauen im gebärfähigen Alter, Alkoholmissbrauch
Onabotulinumtoxin A*	G: muskelkaterartige Beschwerden, kosmetisch unerwünschte Effekte, Nackenmuskelschwäche	A: Myasthenia gravis R: Antikoagulation
Amitriptylin	H: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Gewichtszunahme	A: Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie, -adenom

Wirkstoff	Nebenwirkung (Auswahl)	Kontraindikation (Auswahl)
* nur bei chronischer Migräne Nebenwirkungen gegliedert in: H: häufig, G: gelegentlich, S: selten; Kontraindikationen gegliedert in: A: absolut, R: relativ		

Zusammenfassend sind viele Arzneimittel potentiell in der Indikation Migräneprophylaxe einsetzbar. Jedoch gehen diese auch mit vielen Nebenwirkungen einher und ihre Wirkung in der Indikation wurden nicht durch pathophysiologische Konzepte belegt, da sie ursprünglich nicht für den spezifischen Einsatz in der Migräneprophylaxe entwickelt wurden.

Therapeutischer Bedarf

Migräne führt zu beträchtlichen Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität insgesamt. Laut den Daten zur Global Burden of Disease aus dem Jahr 2010 gehen weltweit 3 % der auf eine spezifische Erkrankung zurückführbaren Behinderungen auf Migräne zurück [7]. Somit liegt Migräne laut GBD-Bericht auf der Liste der Krankheiten mit der höchsten Krankheitslast auf Platz 8, auf der Liste der nichtübertragbaren Krankheiten auf Platz 7 und auf der Liste der neurologischen Krankheiten sogar auf Platz 1 [7]. Beim Großteil der von Migräne betroffenen Allgemeinbevölkerung treten laut der populationsbasierten zweiten American Migraine Study (AMS II) in irgendeiner Form funktionelle Beeinträchtigungen auf [48]. Erhebliche Beeinträchtigungen ihrer täglichen Aktivitäten bis hin zur Bettlägerigkeit durch schwere Kopfschmerzen gaben 53 % der Befragten an. Ein Drittel der von Migräne Betroffenen gab an, in den 3 Monaten vor der Befragung aufgrund von Migräne mindestens an einem Tag nicht zur Arbeit bzw. in der Schule/Universität erschienen zu sein. Bei 264 konsekutiven Patienten eines italienischen Kopfschmerzzentrums waren sämtliche Alltagsaktivitäten beeinträchtigt. So war die Fähigkeit zur Verrichtung von Hausarbeit sowie zur Teilhabe an privaten oder sozialen Aktivitäten im Zeitraum von 3 Monaten an 14,5 Tagen durch Migräne beeinträchtigt. Eine Beeinträchtigung der Erwerbstätigkeit der Betroffenen als Folge einer vollständigen oder teilweisen Behinderung war im Zeitraum von 3 Monaten an 8,8 Tagen (Mittelwert) gegeben [49]. Des Weiteren gaben 74 % an, aufgrund der Migräne bei der Arbeit bzw. in der Universität nicht voll funktionsfähig gewesen zu sein [50]. In fünf Studien ist bestätigt worden, dass die Lebensqualität und das Wohlbefinden von Migränepatienten selbst in den schmerzfreien Intervallen verschlechtert sind. In verschiedenen Ländern durchgeführte Studien bei Betroffenen aus der Allgemeinbevölkerung bzw. bei Patienten in Kopfschmerzzentren haben gezeigt, dass die Migräne unabhängig von Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status der Patienten bei vielen Instrumenten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einer signifikanten Verringerung der Scores einhergeht [49; 51-54]. Migränepatienten beschreiben Schlafstörungen und Unzufriedenheit. Zudem erfahren sie stärkere emotionale Belastungen als Menschen ohne Migräne [55]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Menschen mit Migräne schlechter als bei Menschen ohne Migräne. Insofern besteht für diese Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf, um die mit der Erkrankung einhergehenden Belastungen zu reduzieren.

Es wird angenommen, dass, basierend auf den eingangs aufgeführten Indikatoren zur Migräneprophylaxe, 38 – 50 % der Patienten für eine Migräneprophylaxe in Frage kommen. Studien zufolge erhalten jedoch nur 6 – 13 % der Patienten in der Praxis eine prophylaktische Therapie [31; 56]. Aktuelle Therapieoptionen werden zudem häufig, unter anderem bedingt durch Angst vor Nebenwirkungen, in einer zu geringen Dosis und über einen zu kurzen Zeitraum eingesetzt [6]. Hepp et al. (2017) beschreiben, dass mehr als 80 % der chronischen Migränepatienten die Therapie innerhalb eines Jahres beenden [57]. Am häufigsten werden mangelnde Wirksamkeit sowie Nebenwirkungen als Gründe genannt [58]. In der Studie von Hepp et al. (2017) betrug die Persistenz oraler Migräneprophylaktika bei CM-Patienten nur 25 % nach sechs Monaten und 14 % nach 12 Monaten [57]. Seitens der Patienten kann außerdem die in der Regel täglich erforderliche Einnahme der Prophylaxemedikation als Dauertherapie, unabhängig von dem Auftreten von Migräneattacken, ein Grund für eine geringe Adhärenz darstellen. D'Amico & Trepper (2008) führen ebenfalls die Angst vor Nebenwirkungen sowie mögliche Kontraindikationen oder die Wechselwirkung mit Begleiterkrankungen oder -medikationen auf. Insbesondere weibliche Patienten lehnen eine Prophylaxe aufgrund von möglichen Gewichtsveränderungen, bekannt beispielsweise unter Amitriptylin oder Flunarizin, oder sedierenden Effekten ab. In diesem Zusammenhang kann von einer Unterversorgung der Patienten mit spezifischer Migränemedikation, und insbesondere auch der Prophylaxe, unter anderem aufgrund von mangelnder Akzeptanz verfügbarer Therapie, gesprochen werden [31].

Bedarfsdeckung durch Fremanezumab aufgrund seiner klinischen Wirksamkeit und intervallartigen Verabreichung

Fremanezumab stellt als humanisierter monoklonaler Immunglobulin G 2(IgG2)-Antikörper, welcher an CGRP bindet und so dessen gefäßerweiternde und neuroinflammatorische Wirkung hemmt, einen Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse und ein zielgerichtetes Arzneimittel für die Migräneprophylaxe dar. Fremanezumab zielt spezifisch auf den CGRP-Signalweg ab, der bei der Pathophysiologie der Migräne eine Schlüsselrolle spielt. Es wird erwartet, dass Fremanezumab bei allen Migränepatienten unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung Aktivität zeigt (Tabelle 3-3). Daher ist es gerechtfertigt, sowohl EM- als auch CM-Patienten Zugang zu der Therapie zu verschaffen, da es sich bei der EM und der CM um ein Krankheitskontinuum handelt, das in jeder beliebigen Untergruppe von Patienten vergleichbare pathophysiologische Merkmale und ein vergleichbares Ansprechen der Patienten zeigt.

Tabelle 3-3 stellt die Grundsätze der Migräneprophylaxe gemäß der Leitlinie der DGN dar. Die Therapie mit Fremanezumab entspricht in allen Punkten diesen Grundsätzen und erfüllt die angestrebten Therapieziele.

Tabelle 3-3: Grundsätze der Migräneprophylaxe

Therapieziele/Grundsätze der Migräneprophylaxe (gemäß DGN)	Attribute von Fremanezumab
Hohe Wirksamkeit/klinisch relevante Verbesserung (Reduktion der Kopfschmerzen um mindestens 50 %)	Hohe Wirksamkeit bis hin zur Vermeidung von Kopfschmerz (100 % Reduktion des Kopfschmerzes)
Schneller Wirksamkeitseintritt	Wirksamkeit bereits nach 4-wöchiger Therapie (bei einigen Patienten bereits nach 1 Woche)
Geringe Nebenwirkungen	Häufigste Nebenwirkungen lediglich lokale Reaktionen an der Injektionsstelle
Verabreichung leicht in Alltag implementierbar	Lange Halbwertszeit mit einmal monatlicher oder vierteljährlicher subkutaner Applikation. Zur Selbstapplikation durch den Patienten geeignet.
Geringe Rate des Therapieabbruchs	917 Patienten (81 %) aus der pivotalen Zulassungsstudie HALO (CM) und 661 (76 %) aus der HALO (EM) nahmen an Langzeitextensionsstudie teil
Hoher Evidenzgrad	Evidenz basiert auf drei unabhängigen RCTs
CM = chronische Migräne, DGN = Deutsche Gesellschaft für Neurologie, EM = episodische Migräne	

Einen weiteren Vorteil der Therapie mit Fremanezumab stellt die monatliche bzw. vierteljährliche Dosierung dar. In diesem Zusammenhang fällt die durch die tägliche Einnahme empfundene Belastung, welche mit einer mangelhaften Adhärenz assoziiert ist, weg. Die Therapie mit Fremanezumab führt sowohl bei CM als auch bei EM zu einer signifikanten Reduktion der monatlichen Migränetage. Zudem zeigt das Sicherheitsprofil von Fremanezumab, dass es bei den behandelten Patienten ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Die in den klinischen Studien zu Fremanezumab beobachteten Ergebnisse sind klinisch relevant und wiegen die vorhandenen Risiken auf. Insgesamt fällt die Nutzen-Risiko-Bewertung zugunsten von Fremanezumab aus. Aufgrund der günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften, die zu einer etwa 30-tägigen Halbwertszeit führen, wird eine konstante, langandauernde Wirksamkeit erreicht. Das pharmakokinetische Profil von Fremanezumab zeigt, dass zwischen den monatlichen oder vierteljährlichen Injektionen kein Unterschied besteht und eine konstante Konzentration von Fremanezumab erhalten bleibt. Mit Fremanezumab steht eine nachhaltige und nicht täglich anzuwendende Migräneprophylaxe zur

Verfügung. Die rasche klinisch relevante Symptomlinderung [HALO (CM): Reduktion der Migränetage um 50 % nach 4 Wochen bei 19 % der Patienten] unter Fremanezumab-Therapie ist insbesondere für CM-Patienten mit einer hohen Kopfschmerzfrequenz von entscheidender Bedeutung.

Zusammenfassend stehen für die Migräneprophylaxe derzeit unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung, von denen einige für diese Indikation zugelassen sind, andere jedoch zulassungsüberschreitend (Off-Label) eingesetzt werden. Die meisten der Therapien wurden jedoch ursprünglich für andere Indikationen als Migräne entwickelt und die Beobachtung der Wirksamkeit stützt sich überwiegend auf empirische Daten anstatt, wie im Fall von Fremanezumab, auf randomisierte kontrollierte Studien. Fremanezumab stellt einen Vertreter einer neuen, explizit für die Prophylaxe der Migräne konzipierten Wirkstoffklasse dar. Es hemmt ursächlich beteiligte Prozesse innerhalb der Neuroinflammation und Vasorelaxation und weist ein akzeptables Nebenwirkungsprofil auf. Die Therapie mit Fremanezumab stellt eine Innovation in der Prophylaxe von Migräne dar und schließt eine Lücke in der Versorgung aller erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Nach Angaben der WHO leiden weltweit 10 % der Bevölkerung an Migräne. In den europäischen Ländern liegt die Prävalenz mit durchschnittlich 15 % höher als in allen anderen WHO-Regionen [59].

Die Erfassung epidemiologischer Maßzahlen setzt eindeutige und standardisierte Falldefinitionen voraus, die seit Ende der 1980er Jahre durch die International Headache Society (IHS) für Kopfschmerzerkrankungen vorgelegt wurden. Eine komplett überarbeitete zweite Version, in die erstmals der Begriff und die Definition der „chronischen Migräne“ aufgenommen wurden, wurde 2004 veröffentlicht und liegt international und für Deutschland einem Großteil der epidemiologischen Migränestudien zugrunde [60]. Seit 2013 steht die ICHD-III als Testversion zur Verfügung, die mit der 11. Revision der International Classification of Diseases (ICD) abgestimmt ist [61].

Die Erhebung und Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen basiert auch in der klinischen Praxis überwiegend auf Selbstangaben der Betroffenen, so dass die Zielerkrankung Migräne geeignet ist, in umfangreichen bevölkerungsbezogenen Studien per Interview oder schriftlicher Befragung anhand der oben genannten standardisierten ICHD-Kriterien erfasst zu werden [62]. Auch wenn den Angaben nicht notwendigerweise eine gesicherte ärztliche Diagnose zugrunde liegt, ist für die Diagnose der Migräne aufgrund der standardisierten Klassifizierungskriterien von einer im Vergleich zu anderen Erkrankungen hohen Validität der Selbstangaben auszugehen. Zu berücksichtigen ist dennoch eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der einzelnen Erhebungen aufgrund von methodischen Unterschieden – unter anderem hinsichtlich des Zeitrahmens der Erfassung, der Operationalisierung der Kriterien in laienverständliche Fragen, des Einsatzes von Filterfragen sowie des Umgangs mit inkompletten Kriterien. Zudem kann insbesondere eine Selbstauskunft zu einer möglichen Überschätzung der Erkrankungshäufigkeit führen [62].

Prävalenz und Inzidenz der Migräne

Die Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Migräne bei Erwachsenen in Deutschland wurden für das vorliegende Dossier anhand einer systematischen Medline-Literaturrecherche und einer ergänzenden manuellen Suche ermittelt. Es wurden möglichst aktuelle, repräsentative Daten berücksichtigt (Recherchezeitraum ab 01/2000), die in der Falldefinition auf der zweiten Version der ICHD-Kriterien basieren (Einschlusskriterium).

Ergebnis der Literaturrecherche

Über die systematische Literaturrecherche wurden drei aktuelle und umfangreiche populationsbezogene Studien zur Migränehäufigkeit in Deutschland identifiziert. Für das vorliegende Dossier wurden zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz jeweils die in Peer-Review-Journals veröffentlichten Hauptpublikationen zur Gesamtpopulation dieser Studien herangezogen; zusätzliche Auswertungen für Subgruppen- oder Risikoanalysen werden ergänzend aufgeführt, wenn sie weitere für die Bestimmung der Zielpopulation relevante Parameter enthalten (vgl. Abschnitt 3.2.6).

Die manuelle Suche ergab drei weitere Veröffentlichungen zur Prävalenz der Migräne in Deutschland. Die Studie von Göbel et al. [63] liegt außerhalb des Recherchezeitraumes (ab 01.01.2000) und sei hier als eine der ersten und häufig zitierte Datenquelle für die Migräneprävalenz in Deutschland nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Dort wurde im Rahmen eines Marktforschungspanels eine Punktprävalenz von 11,3 % ermittelt. Die Migrändefinition erfolgte zudem auf Basis der ersten Version der IHS-Kriterien und erfüllte damit nicht die Einschlussvoraussetzung der IHS-II-Kriterien. Bei der zweiten Publikation handelt es sich um den Barmer-Arztreport [64], der 2017 den Themenschwerpunkt Kopfschmerz behandelte. In dieser Sekundärdatenanalyse wurde anhand von GKV-Abrechnungsdaten für das Jahr 2015 eine Migräneprävalenz von 4,5 % errechnet. Eine weitere Sekundärdatenanalyse liegt der im Februar 2019 über die Internetseite des G-BA veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Erenumab zugrunde. Die Zielerkrankung ist dort ebenfalls Migräne, deren Häufigkeit auf der Basis einer eigens durch den pharmazeutischen Unternehmer beauftragten GKV-Routinedatenauswertung ermittelt wird. Die Prävalenz wird für das Jahr 2017 mit 3,76 %, die Inzidenz mit 0,47 % angegeben [65].

Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalysen sind als Behandlungs- oder „administrative Prävalenz“ zu interpretieren [66] und unterschätzen deutlich die Erkrankungshäufigkeit in der Bevölkerung, da auch wiederkehrende Kopfschmerzen nicht notwendigerweise mit Arztbesuchen oder spezifischen Arzneiverordnungen in einem definierten Zeitraum verbunden sein müssen. Radtke und Neuhauser ermittelten in einer telefonischen Patientenbefragung in Deutschland, dass 58 % der Migränapatienten in den letzten 12 Monaten keinen Arzt aufgesucht haben [67]. Diese Patientengruppe wird somit in den Abrechnungsdaten der Krankenkassen nicht erfasst. Im Nutzenbewertungsdossier zu Erenumab und im Barmer Arztreport wird ebenfalls von einer Unterschätzung ausgegangen. In dem Erenumab Nutzendossier erfolgt entsprechend dem oben genannten Prozentsatz von 58 % eine Korrektur der sogenannten „Prävalenz-Dunkelziffer“. Die Spanne der Prävalenz wird im Erenumab Nutzendossier auf dieser Basis mit 3,76 % – 8,95 %, die der Inzidenz mit 0,47 % – 1,11 % angegeben [65].

Aufgrund dieser methodischen Einschränkungen und angesichts des Vorliegens umfangreicher Bevölkerungsstudien zur Migränehäufigkeit in Deutschland, in denen die Prävalenzschätzungen ähnliche Größenordnungen abbilden wie vergleichbare internationale Studien [68] [69], werden im vorliegenden Dossier die GKV-Routinedatenanalysen für die

Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz nicht herangezogen. Allerdings wird zur Berechnung der Größe von Untergruppen in der Zielpopulation auf das Erenumab-Nutzendossier Bezug genommen, da dort relative Häufigkeiten der auch für Fremanezumab relevanten Teilpopulationen aufgeführt sind (vgl. Abschnitt 3.2.4).

Ergebnisse zur Prävalenz der Migräne

Zur Prävalenz der Migräne liegen für Deutschland drei Bevölkerungsstudien vor:

(1) Im nationalen telefonischen Gesundheitssurvey (GNT-HIS) des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden im Jahr 2004 spezifische Fragen zur Erfassung der Migräne aufgenommen [70]. Die 7 300 Teilnehmer wurden über eine zufällig generierte Telefonnummer rekrutiert. Das Modul „Kopfschmerzen“ wurde abgefragt, wenn der Teilnehmer angab, an schweren Kopfschmerzen zu leiden. Die repräsentative Querschnittstudie ermittelte eine Migräneprävalenz von 10,6 %.

(2) Bei der multizentrischen Studie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG-Studie) wurde die 6-Monatsprävalenz in drei laufenden Bevölkerungsstudien standardisiert erfasst und gepoolt ausgewertet [71]. Beteiligte Studien waren die Study of Health in Pomerania (SHIP,) die Studie der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) sowie die Dortmunder Gesundheitsstudie (DHS) [62]. Mit 11,6 % lag die Prävalenz für Migräne in der DMKG-Studie insgesamt etwas höher als im telefonischen Gesundheitssurvey des RKI.

(3) Die dritte bevölkerungsbezogene Studie wurde in Form eines Fragebogensurveys vom Deutschen Kopfschmerzkonsortium in drei deutschen Städten durchgeführt (GHC-Studie). Studienregionen waren Essen, Münster und Sigmaringen. Die Teilnehmer wurden über die Melderegister rekrutiert. Die im Survey erhobene Prävalenz betrug zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung 17,9 % für sichere und wahrscheinliche Migräne [72].

Angaben zur Häufigkeit der diagnostischen Untergruppen episodische und chronische Migräne stehen aus der GHC-Studie sowie der DMKG-Studie zur Verfügung. In der GHC-Studie wurden verschiedene Definitionen der chronischen Migräne herangezogen. Auf Basis der strikten Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (chronic migraine definition II, entsprechend ≥ 15 Kopfschmerztage/Monat und ≥ 8 Tagen mit Migräne/wahrscheinlicher Migräne) betrug die Prävalenz der chronischen Migräne 0,5 % [73]. In der DMKG-Studie wurden ebenfalls die ICHD-II-Kriterien zugrunde gelegt, hier betrug die Prävalenz der chronischen Migräne 0,3 %, die der episodischen Migräne 10,6 % [71].

Ergebnisse zur Inzidenz der Migräne

Zur Inzidenz der Migräne fand sich nur eine bevölkerungsbezogene Studie mit Angaben für Deutschland. Im Rahmen der Dortmunder Gesundheitsstudie (DHS), eine der drei Regionen der DMKG-Studie, wurde nach im Mittel 2,2 Jahren eine Follow-Erhebung durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Inzidenz stark von der gewählten Ausgangspopulation abhängt. Für Personen, die in der Basiserhebung keine Migräne aufwiesen, lag die kumulative Inzidenz bei 3,3 % [74]. Daraus lässt sich unter der Annahme einer konstanten Neuerkrankungsrate eine 12-Monatsinzidenz von 1,5 % ableiten. Wurden nur die Personen betrachtet, die vorab weder Migräne noch Spannungskopfschmerzen aufwiesen, lag die kumulative Inzidenz mit 2,9 % niedriger.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4 Bevölkerungsbezogene Studien zur Prävalenz und Inzidenz der Migräne in Deutschland

Quelle	Studie	Studien-zeitraum	Studien-population Teilnehmer, Alter	Methode der Datenerhebung	Migräne Prävalenz ¹ / Inzidenz
Prävalenz Migräne insgesamt					
Radtke 2009 [70]	Nationaler telefonischer Gesundheitssurvey des RKI von 2004 (GNT-HIS).	2004	n = 7 341 ≥ 18 Jahre	Telefoninterviews	Prävalenz 10,6 % 15,6 % (Frauen) 5,3 % (Männer)
Pfaffenrath 2009 [71]	Studie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft DMKG	2002 – 2006	n = 7 417 25 – 84 Jahre	Face to face interviews	6-Monatsprävalenz 11,2 % 15,8 % (Frauen) 4,0 % (Männer)
Yoon 2012 [72]	Studie des deutschen Kopfschmerzkonsortiums (GHC)	2003 – 2005	n = 9 944 18 – 65 Jahre	Postalischer Fragebogen	Prävalenz 17,9 % 19,1 % (Frauen) 7,1 % (Männer)
Prävalenz chronische und episodische Migräne					
Pfaffenrath 2009 [71]	DMKG-Studie	2002 – 2006	n = 7 417 25 – 84 Jahre	Face to face Interviews	6- Monats-Prävalenz chronische Migräne 0,3 %; episodische Migräne: 10,6 %
Katsarava 2011 [73]	GHC-Studie	2003 – 2005	n = 9 944 16 – 65 Jahre	Postalischer Fragebogen. ICHD-II- Kriterien 2006	Prävalenz chronische Migräne 0,5 %
Inzidenz Migräne insgesamt					
	Dortmunder Gesundheitsstudie (DHS). Teil der DMKG-Studie	Baseline 2003/2004 Follow up 2006 (2,2 Jahre)	n = 1 312 Keine Migräne zu Baseline n = 983 25 – 75 Jahre	Baseline: Persönliche Befragung Follow Up: Postalischer Fragebogen	Kumulative Inzidenz: 3,3 %. Jährlich 1,5 % 6,0 % (kum. Frauen) 0,6 % (kum. Männer) Inzidenzrate/1000 Personenjahre: 15,1

¹ Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich der Prävalenzangaben um 12-Monatsprävalenzen.

Für die Ableitung der Migränekprävalenz und Inzidenz in Deutschland wurde im Rahmen des vorliegenden Dossiers eine weitere Selektion der in der Literaturrecherche gefundenen Studien vorgenommen, die im Folgenden beschrieben wird.

Verwendete Prävalenz und Inzidenz zur Berechnung der Zielpopulation

Die Erhebung des Kopfschmerzkonsortiums (GHC) [72] basiert im Unterschied zu den beiden anderen deutschen Studien auf einer postalischen Fragebogenerhebung und ergab mit einer Migränehäufigkeit von 17,9 % einen hohen Prävalenzschätzer, der sich in diese Größenordnung weder in den deutschen, noch in den europaweiten Bevölkerungsstudien [69] oder in GKV-Datenanalysen [65] reproduzieren lässt. Es ist anzunehmen, dass die Methodik der schriftlichen Fragebogenerhebung hinsichtlich der **Gesamtprävalenz der Migräne** zu einer Überschätzung führt [62]. Zur Ableitung der Gesamtprävalenzspanne wird die GHC Studie daher nicht berücksichtigt. Die Prävalenz der Migräne basiert somit auf zwei bevölkerungsbezogenen, methodisch vergleichbaren Studien, die beide auf persönlichen Befragungen beruhen: Der untere Wert der Spanne beträgt **10,6 %** und ergibt sich aus RKI-Studie [70], der obere Wert basiert auf der DMKG-Studie und liegt bei **11,2 %** [71].

Angaben zur Prävalenz der **chronischen Migräne** standen aus der DMKG- und der GHC-Studie zur Verfügung. Demnach beträgt der untere Wert der Spanne **0,3 %** [71] und der obere **0,5 %** [73]. Für diese diagnostische Untergruppe wurde die GHC-Studie berücksichtigt, da die Erhebung der chronischen Migräne unter Zugrundelegung der strikten Diagnosekriterien erfolgte und damit – im Unterschied zur allgemeinen Migräne – auch bei einer schriftlichen Fragebogenerhebung von validen Angaben auszugehen ist. Die Abschätzung der Häufigkeit der **episodischen Migräne** mit **10,6 %** basiert auf der DMKG-Erhebung [71].

Grundlage der Berechnungen zur **Inzidenz** ist die in der Dortmunder Gesundheitsstudie ermittelte Neuerkrankungsrate von **1,5 %** [74]. Aufgrund der diagnostischen Unsicherheit in der Erhebung des Spannungskopfschmerzes wird die Neuerkrankungsrate für die Personen dargestellt, die vorab keine Migräne, möglicherweise jedoch andere Kopfschmerzformen aufwiesen. In Tabelle 3-5 sind die für die Berechnung in diesem Dossier verwendete Inzidenz sowie die Prävalenzspanne aufgeführt.

Tabelle 3-5 Inzidenz und Prävalenz für die Berechnung der Zielpopulation

Prävalenz	
Migräne insgesamt ¹	10,6 % – 11,2 %
Chronische Migräne ²	0,3 % – 0,5 %
Episodische Migräne ³	10,6 %
12-Monatsinzidenz	
Migräne insgesamt ⁴	1,5 %
Quellen: ¹ [70]; [71] ² [71]; [73] ³ [71] ⁴ [74]	

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Sowohl die zitierten Studien als auch die internationale Literatur [75] zeigen, dass erwachsene Frauen deutlich häufiger von Migräne betroffen sind als Männer. Die Prävalenz ist bei Frauen circa drei- bis viermal so hoch wie bei Männern. Im RKI-Survey (GNT-HIS) gaben 15,6 % der Frauen und 5,3 % der Männer an, unter Migräne zu leiden [70]; in der DMKG-Studie lag die Prävalenz für Frauen bei 15,8 % und für Männer bei 4,0 % [71]. Auch für die Anzahl der Migränetage sowie die Schwere der Kopfschmerzattacken wurden für Frauen höhere Werte ermittelt [76]. Khil et al. [74] zeigten für die Neuerkrankungsrate ebenfalls ein deutliches höheres Migränerisiko für Frauen als für Männer (6,0 % vs. 0,6 %). Bei beiden Geschlechtern findet sich ein Altersgipfel der Prävalenz zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr [62].

Für Fremanezumab ergeben sich gemäß Fachinformation keine alters- oder geschlechtsspezifischen Therapieempfehlungen [32].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zu erwartende Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Migräne in Deutschland

Anhand der Literatur konnten keine Hinweise auf eine zukünftige Veränderung der Migräneprävalenz oder -inzidenz identifiziert werden. Im Barmer-Arztreport wird ein Anstieg des Anteils an Versicherten mit Migränediagnose um 29 % für die Jahre 2005 – 2015 berichtet [64]. Im Nutzenbewertungsdossier für Erenumab wird eine jährliche Wachstumsrate von 3,8 % für die Prävalenz und von 2,1 % für die Inzidenz angenommen. Da bei GKV-Datenanalysen nicht verlässlich abgeschätzt werden kann, inwieweit ein Anstieg der Prävalenz zum Beispiel

auf ein verändertes Kodierverhalten der Ärzte oder auf eine höhere Inanspruchnahmerate der Betroffenen über die Zeit zurückzuführen ist, wird diese Datenquelle nicht zur Prognose herangezogen.

Es wird folglich von einer konstanten Prävalenz der Migräne über die nächsten fünf Jahre ausgegangen. Unter dieser Annahme ergibt sich eine Änderung der absoluten Zahl der Migränapatienten lediglich aufgrund der demographischen Entwicklung. Der Berechnung wurde die 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 (Variante G1, L1) zugrunde gelegt [77]. Die in Tabelle 3-5 dargestellte Prävalenzspanne der Migräne wurde auf die Gesamtbevölkerung ≥ 18 Jahre in Deutschland angewendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6 Fünfjahresprognose der Migräneprävalenz bei Erwachsenen

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Prävalenz Migräne ¹	10,6 % – 11,2 %					
Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre ²	68 544 000	68 460 000	68 376 000	68 292 000	68 124 000	67 956 000
Patienten ≥ 18 Jahre mit Migräne in Gesamtbevölkerung	7 265 664 – 7 676 928	7 256 760 – 7 667 520	7 247 856 – 7 658 112	7 238 952 – 7 648 704	7 221 144 – 7 629 888	7 203 336 – 7 611 072
Quellen: ¹ [70]; [71] ² [77]						

Ebenso wie bei der Prognose der Prävalenz wird auch für die Entwicklung der Neuerkrankungshäufigkeit ein konstanter Wert angenommen. Da für die Inzidenz nur eine geeignete Studie vorliegt, wird für die 5-Jahres-Prognose sowie im späteren Verlauf für die Berechnung der Zielpopulation eine Spanne von ± 10 % gebildet, um der bestehenden Unsicherheit Rechnung zu tragen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7 Fünfjahresprognose der Migräneinzidenz bei Erwachsenen

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Inzidenz Migräne	1,5 %					
Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre	68 544 000	68 460 000	68 376 000	68 292 000	68 124 000	67 956 000
Inzidente Patienten ≥ 18 Jahre in Gesamtbevölkerung	925 344 – 1 130 976	924 210 – 1 129 590	923 076 – 1 128 204	921 942 – 1 126 818	919 674 – 1 124 046	917 406 – 1 121 274
Quellen: ¹ Khil 2012 ² Statistisches Bundesamt 2018						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Fremanezumab (AJOVY®) ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat		
- Patientenpopulation a	7 190 101 – 7 597 088	6 419 050 – 6 782 392
- Patientenpopulation b	31 969 – 33 778	28 541 – 30 156
- Patientenpopulation c	43 594 – 46 062	38 919 – 41 122

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Ermittlung der Zielpopulation

Definition der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation von Fremanezumab stellen erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat die Zielpopulation dar [32].

Für das vorliegende Dossier wird die Zielpopulation entsprechend des G-BA Beratungsgespräches vom 11. Mai 2017 in folgende drei Patientenpopulationen unterteilt [35]:

- a) Unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine der folgenden prophylaktischen Medikationen nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin
- b) Patienten, die auf folgende Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin.

c) Patienten, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne).

Für die Bestimmung der Größe der Patientenpopulation nach Anzahl der Therapieversagen, wie sie den drei vom G-BA benannten Gruppen entspräche, liegen aus der Literatur keine empirischen Daten vor. Es wird daher unter Nutzung verschiedener Datenquellen eine bestmögliche Annäherung angestrebt.

Modell 1 GKV-Datenanalyse

Die unter Punkt 3.2.3.1 zitierte IQWiG-Nutzenbewertung zum Wirkstoff Erenumab basiert auf einer GKV-Datenanalyse, die im Modul 3 des entsprechenden Nutzenbewertungsdossiers dargestellt wird [78]. Ebenso wie für Fremanezumab stellen auch für Erenumab erwachsene Patienten, die unter mindestens 4 Migränetagen im Monat leiden, die Zielpopulation dar. Im Erenumab Nutzenbewertungsdossier wird die Zielpopulation identisch zu den oben aufgeführten Patientengruppen a bis c stratifiziert. Daher wird im Folgenden, in Ermangelung anderer Datenquellen, auf die GKV-Routinedatenanalyse der Erenumab Nutzenbewertung zurückgegriffen. Die dort ermittelten relativen Anteile der drei Patientenpopulationen werden auf die im vorliegenden Dossier berechneten Werte für die Migräneprävalenz angewendet.

Die im Nutzenbewertungsdossier zu Erenumab beschriebene Methodik zur Herleitung der Patientenpopulationen wurde vom IQWiG als (weitgehend) nachvollziehbar akzeptiert [65]. Einbezogen wurden durchgängig versicherte, erwachsene Migränapatienten der Jahre 2012 – 2017. Für diese wurde die Anzahl und zeitliche Reihenfolge der Verschreibungen von Migräne-Prophylaktika ermittelt (ohne Prophylaktika, 1 – 4 Prophylaktika, > 4 Prophylaktika).

Für das vorliegende Dossier erfolgte die Berechnung der Zielpopulationen in drei Schritten; die relativen Anteile der Patientenpopulation a, b und c, wie sie sich aus der GKV-Routinedatenanalyse ergeben, gehen in Schritt 3 ein (Tabelle 3-10).

Schritt 1: Erwachsene Patienten mit Migräne in der Zielpopulation

Die Prävalenz der Migräne geht entsprechend der Darstellung in Tabelle 3-5 mit einer Range von 10,6 % [70] bis 11,2 % [71] in die Berechnung der Zielpopulation ein. Weiterhin wurden die Bevölkerungszahlen (≥ 18 Jahre) des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt. Im Jahr 2018 betrug diese 68 544 000 Personen [77]. Damit ergeben sich für die erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland 7 265 664 bis 7 676 928 Patienten mit Migräne (Tabelle 3-9).

Schritt 2: Erwachsene Patienten mit Migräne in der GKV-Population

Die Berechnung des Anteils der GKV-Patienten erfolgte über die vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichte Mitgliederstatistik [79]. Im Juni 2018 waren 72 849 389 Personen (89,3 % der Gesamtbevölkerung) gesetzlich versichert. Unter der Annahme, dass der Anteil der GKV-Versicherten unter 18 Jahren dem Anteil dieser Altersgruppe an der Gesamtpopulation von 84 % entspricht, wurden den Berechnungen 61 193 487 gesetzlich Versicherte zugrunde gelegt [77]. Die Migräneprävalenz ging mit der in Schritt 1 dargestellten Spanne von 10,6 % bis 11,2 % in die Berechnungen ein. Daraus ergibt sich eine Zielpopulation von 6 486 510 bis 6 853 671 erwachsenen GKV-Versicherten mit Migräne (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9 Absolute Patientenzahlen in der Gesamtbevölkerung und der GKV

	Minimum Prävalenz 10,6 %	Maximum Prävalenz 11,2 %
Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre	68 544 000	
GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre	61 193 487	
Patienten ≥ 18 Jahre mit Migräne in der Bevölkerung	7 265 664	7 676 928
Patienten ≥ 18 Jahre mit Migräne in der GKV	6 486 510	6 853 671

Schritt 3: Bestimmung der Größe der Patientengruppen a bis c

In der GKV-Datenanalyse entfielen 98,96 % aller Versicherten mit Migräne auf die Teilpopulation a (naiv / bis zu drei Therapieversagen). Die relative Häufigkeit der Teilpopulationen b (4 Therapieversagen) lag bei 0,44 %, die der Teilpopulation c (mindestens 5 Therapieversagen) bei 0,60 %. Diese Prozentwerte wurden auf die ermittelten, in Tabelle 3-9 dargestellten absoluten Patientenzahlen angewendet.

Tabelle 3-10 Herleitung Patientenzahlen in den Teilpopulationen

	Population A	Population B	Population C
Anteil der Teilpopulationen an allen Migränepatienten ≥ 18 Jahre¹	98,96 %	0,44 %	0,60 %
Patienten ≥ 18 Jahre mit Migräne in der Bevölkerung	7 190 101 – 7 597 088	31 969 – 33 778	43 594 – 46 062
Patienten ≥ 18 Jahre mit Migräne in der GKV	6 419 050 – 6 782 392	28 541 – 30 156	38 919 – 41 122

¹ Quelle: Nutzenbewertungsdossier zu Erenumab [78]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Fremanezumab (AJOVY®) wird eingesetzt zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat	Patientenpopulation a Migräneprophylaxe bei erwachsenen, unbehandelten Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind	Anhaltspunkt auf beträchtlich	6 419 050 – 6 782 392
	Patientenpopulation b Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die unten genannten Therapien (Wirkstoffklassen) ¹ nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.	Keine Evidenz vorhanden	28 541 – 30 156
	Patientenpopulation c Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der unten genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ² ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:	Hinweis auf beträchtlich	38 919 – 41 122
¹ Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin ² Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (entsprechend der Zulassung nur für chronische Migräne)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entsprechen der Definition der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Patientenpopulation a – c). Als Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulationen wird „Beträchtlich“ beansprucht. Eine detaillierte Herleitung erfolgt in Modul 4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der Migräne in Deutschland erfolgte anhand einer systematischen Literaturrecherche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE unter Verwendung der Suchinhalte Migräne, Epidemiologie, Prävalenz, Inzidenz. Die Suchstrategie ist in Tabelle 3-12 dargestellt. Zudem erfolgte eine Handsuche zu öffentlich zugänglichen Quellen und Berichten.

Tabelle 3-12 Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der Migräne in Deutschland

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	20.03.2019	
Zeitsegment	Publiziert ab 1.1.2000	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	migraine[tiab]	31700
#2	Migraine disorders[Mesh]	25708
#3	#1 OR #2	36193
#4	epidemiology[Mesh] OR prevalen*[tiab] OR inciden*[tiab] OR register[tiab] OR cohort study[tiab]	1591985
#5	#3 AND #4	4699
#6	#5 publication date from 2000/01/01	3899
#7	german* OR germans OR germany	1836533
#8	#6 AND #7	257

Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank lieferte ein Ergebnis von insgesamt 257 Publikationen. Nach Ausschluss eines Duplikates erfolgte die weitere Selektion der Treffer anhand der in Tabelle 3-13 genannten Ausschlusskriterien.

Die Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte die Anzahl der Treffer auf 19. Diese Publikationen wurden anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen. Dabei wurden weitere 14 Treffer aufgrund der in Tabelle 3-13 aufgeführten Kriterien ausgeschlossen. Insgesamt erfüllten 5 Veröffentlichungen die Einschlusskriterien. Abbildung 2 gibt den Prozess der Filterung der Literaturrecherche wieder.

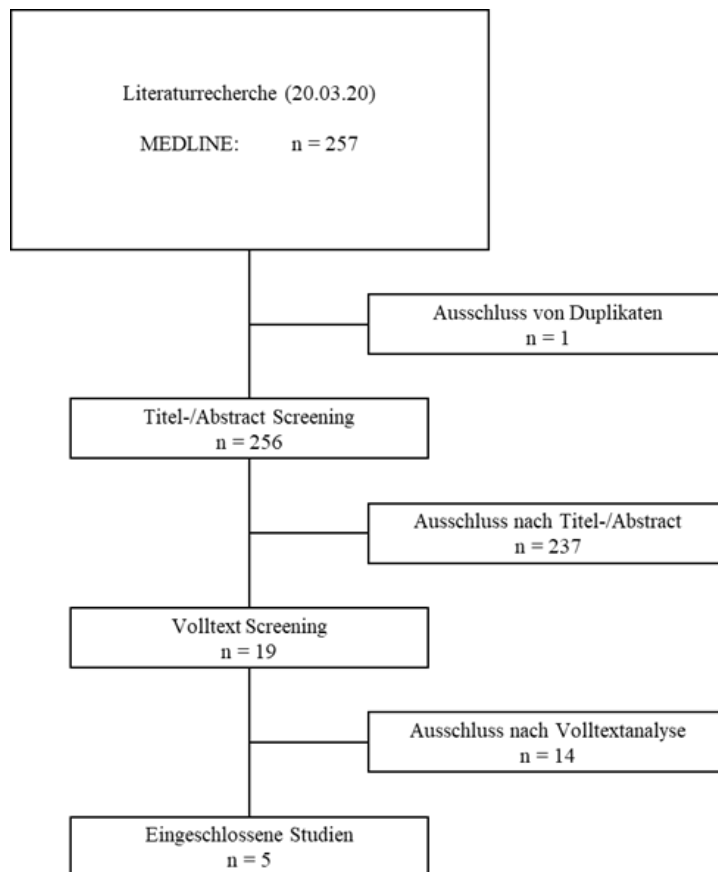


Abbildung 2 Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Epidemiologie der Migräne

Tabelle 3-13 Im Volltext gesichtete Quellen zur Epidemiologie der Migräne

Ausschlussgrund ¹	Quellen
Eingeschlossen	Radtke 2009 [70]; Pfaffenrath 2009 [71]; Katsarava 2011 [73]; Yoon 2012 [72]; Khil 2012[74]
A1	Kavuk 2003 [80]; Kavuk 2004 [81]; Yoon 2010 [82]; Bloudek 2012 [83]; Katsarava 2018[84]
A2	Brandes 2002 [85]; MacGregor 2003 [86]
A3	Steiner 2014 [87]; Woldemaul 2017 [69]
A4	Lempert 2009 [88]
A5	Straube 2010 [89]; Winter 2011 [90]; Radtke 2012 [67]; Schramm 2013 [91]
¹ <u>Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen</u> A1: Kein Populationsbezug / keine epidemiologische Studie A2: Migräne-Diagnosekriterien unklar oder nicht entsprechend ICHD-II [60] A3: Keine epidemiologischen Angaben für Deutschland A4: Migräne ist nicht von anderen Kopfschmerzformen differenzierbar A5: Mehrfachpublikation ohne zusätzlichen Informationsgewinn	

Auf Basis der Literaturrecherche wurden als Datengrundlage der Analysen zur Epidemiologie insgesamt drei große bevölkerungsbezogene Studien identifiziert, die im Zeitraum 2002 – 2006 durchgeführt wurden und die die 2. Auflage der internationalen Diagnosekriterien (ICHD-II) verwendeten [60]. Für jede dieser Studien war eine „Hauptpublikation“ verfügbar, in der die Daten für die Gesamtpopulation und deskriptive Analysen zur Prävalenz der Migräne dargestellt wurden. Zusätzlich wurden zwei weitere, aus den drei Studien hervorgegangene, relevante Artikel eingeschlossen, die Informationen zur Prävalenz der chronischen Migräne [73] bzw. zur Inzidenz der Migräne [74] beinhalten.

Die Handsuche zu öffentlich zugängigen Quellen oder Berichten ergab drei zusätzliche, unter Punkt 3.2.3 beschriebene Datenquellen: Eine frühe bevölkerungsbezogene Studie, die außerhalb des Recherchezeitraumes lag [63], ein GKV-Report [64] sowie die über die Internetseite des G-BA veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Erenumab [65].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013-2018. Internationale Klassifikation von Kopfschmerzkrankungen 3. Auflage
Kurztitel: ICHD-3.
2. Bigal, M. E. & Lipton, R. B. 2008. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*, 71, 848-55.
3. Bigal, M. E. 2004. Glutamate Receptor Antagonists. *Headache Currents*, 1, 20-1.
4. Mathew, N. T., Stubits, E. & Nigam, M. P. 1982. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 22, 66-8.
5. Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG) 2019. *Klinisches Bild der Migräne* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.dmkg.de/patienten/medikamente/medikamente-gegen-migraene.html> [Zugriff am 14.03.2019].
6. Diener, H.-C., Brune, K., Gerber, W.-D., Göbel, H. & Pfaffenrat, V. 1997. Behandlung der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. *Deutsches Ärzteblatt*, 94, 2515-21.
7. Leonardi, M. & Raggi, A. 2013. Burden of migraine: international perspectives. *Neurol Sci*, 34 Suppl 1, S117-8.
8. Kelman, L. 2006. The prodrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 26, 214-20.
9. Bigal, M. E., Kurth, T., Santanello, N., Buse, D., Golden, W., Robbins, M. & Lipton, R. B. 2010. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*, 74, 628-35.
10. Chen, Y. C., Tang, C. H., Ng, K. & Wang, S. J. 2012. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *The journal of headache and pain*, 13, 311-9.
11. de Tommaso, M., Sardaro, M., Serpino, C., Costantini, F., Vecchio, F., Prudenzano, M. P., Lamberti, P. & Livrea, P. 2009. Fibromyalgia Comorbidity in Primary Headaches. *Cephalalgia*, 29, 453-64.
12. Kruit, M. C., van Buchem, M. A., Launer, L. J., Terwindt, G. M. & Ferrari, M. D. 2010. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*, 30, 129-36.

13. Riedl, A., Schmidtmann, M., Stengel, A., Goebel, M., Wisser, A. S., Klapp, B. F. & Monnikes, H. 2008. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *Journal of psychosomatic research*, 64, 573-82.
14. Spector, J. T., Kahn, S. R., Jones, M. R., Jayakumar, M., Dalal, D. & Nazarian, S. 2010. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*, 123, 612-24.
15. Teixeira, A. L., Costa, E. A., da Silva, A. A., Jr., dos Santos, I. A., Gomez, R. S., Kummer, A. & Lauterbach, E. C. 2012. Psychiatric comorbidities of chronic migraine in community and tertiary care clinic samples. *The journal of headache and pain*, 13, 551-5.
16. Malhotra, R. 2016. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation. *Ann Indian Acad Neurol*, 19, 175-82.
17. Goadsby, P. J. 2009. The vascular theory of migraine--a great story wrecked by the facts. *Brain*, 132, 6-7.
18. Ashina, M. 2012. Vascular changes have a primary role in migraine. *Cephalalgia*, 32, 428-30.
19. Brennan, K. C. & Charles, A. 2010. An update on the blood vessel in migraine. *Curr Opin Neurol*, 23, 266-74.
20. Russo, A. F. 2015. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 55, 533-52.
21. Nosedá, R. & Burstein, R. 2013. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*, 154 Suppl 1.
22. Afridi, S. K., Giffin, N. J., Kaube, H., Friston, K. J., Ward, N. S., Frackowiak, R. S. & Goadsby, P. J. 2005. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Archives of neurology*, 62, 1270-5.
23. Bahra, A., Matharu, M. S., Buchel, C., Frackowiak, R. S. & Goadsby, P. J. 2001. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet (London, England)*, 357, 1016-7.
24. Matharu, M., Pascual, J., Nilsson Remahl, I., Straube, A., Lum, A., Davar, G., Odom, D., Bennett, L., Proctor, C., Gutierrez, L., Andrews, E. & Johannes, C. 2017. Utilization and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of chronic migraine from an observational study in Europe. *Cephalalgia*, 37, 1384-97.
25. Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R. V., Coenen, H. H. & Diener, H. C. 1995. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature medicine*, 1, 658-60.

26. Raddant, A. C. & Russo, A. F. 2011. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*, 13, e36.
27. Silberstein, S. D. & Edvinsson, L. 2013. Is CGRP a marker for chronic migraine? *Neurology*, 81, 1184-5.
28. Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Olesen, J., Ashina, M., Wilks, K., Kudrow, D., Kroll, R., Kohrman, B., Bargar, R., Hirman, J., Smith, J. & investigators, A. L. D. s. 2014. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet. Neurology*, 13, 1100-7.
29. Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Spierings, E. L., Scherer, J. C., Sweeney, S. P. & Grayzel, D. S. 2014. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet. Neurology*, 13, 885-92.
30. Bigal, M. E., Walter, S. & Rapoport, A. M. 2015. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol*, 79, 886-95.
31. D'Amico, D. & Tepper, S. J. 2008. Prophylaxis of migraine: general principles and patient acceptance. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4, 1155-67.
32. Teva GmbH 2019. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze - Stand: März 2019.
33. Diener H.-C., G. C., Kropp P. et al., 2018. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Therapie der Migräne-attacke und Prophylaxe der Migräne* [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien [Zugriff am 10.05.2019].
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2015-B-162 vom 15. Januar 2016.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2017-B-022 vom 11. Mai 2017.
36. European Medicines Agency (EMA) 2007. Guideline on clinical Investigation of medicinal products for the treatment of migraine.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use).
38. ALIUD PHARMA GmbH 2011. Fachinformation Propranolol AL - Stand: Juni 2011.
39. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG 2018. Fachinformation Metoprolol 200 retard Heumann - Stand: September 2018.

40. acis Arzneimittel GmbH 2018. Fachinformation Flunarizin acis® - Stand: Januar 2018.
41. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG 2017. Fachinformation Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten - Stand: Dezember 2017.
42. Allergan 2018. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten - Stand: Oktober 2018.
43. Ruscheweyh, R., Forderreuther, S., Gaul, C., Gendolla, A., Holle-Lee, D., Jurgens, T., Neeb, L. & Straube, A. 2018. [Treatment of chronic migraine with botulinum neurotoxin A : Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society]. *Nervenarzt*, 89, 1355-64.
44. Göbel, H. & Heinze, A. 2011. Prophylaxe der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin Typ A. *Der Schmerz*, 25, 563-71.
45. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2018. Leitfaden für medizinische Fachkräfte. Informationen zu den Risiken der Anwendung von valproathaltigen Arzneimitteln bei Patientinnen: Empfängnisverhütung und Schwangerschaftsprävention.
46. Novartis Pharma 2018. Fachinformation Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand: August 2018.
47. Eli Lilly 2019. Fachinformation Emgality 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand: November_2018.
48. Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L. & Reed, M. 2001. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, 41, 646-57.
49. D'Amico, D., Usai, S., Grazzi, L., Solari, A., Curone, M. & Bussone, G. 2004. The impact of primary headaches on patients' lives: Italian experience with the MIDAS and the SF-36 questionnaires. *Headache Care*, 1, 123-8.
50. Dueland, A. N., Leira, R., Burke, T. A., Hillyer, E. V. & Bolge, S. 2004. The impact of migraine on work, family, and leisure among young women -- a multinational study. *Curr Med Res Opin*, 20, 1595-604.
51. Lucas, C., Geraud, G., Valade, D., Chautard, M. H. & Lanteri-Minet, M. 2006. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French nationwide population-based survey. *Headache*, 46, 715-25.
52. Monzon, M. J. & Lainez, M. J. 1998. Quality of life in migraine and chronic daily headache patients. *Cephalalgia*, 18, 638-43.
53. Osterhaus, J. T., Townsend, R. J., Gandek, B. & Ware, J. E., Jr. 1994. Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache*, 34, 337-43.

54. Terwindt, G. M., Ferrari, M. D., Tijhuis, M., Groenen, S. M., Picavet, H. S. & Launer, L. J. 2000. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology*, 55, 624-9.
55. Dahlof, C. G. & Dimenas, E. 1995. Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia*, 15, 31-6.
56. Silberstein, S. D. 2015. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)*, 21, 973-89.
57. Hepp, Z., Dodick, D. W., Varon, S. F., Chia, J., Matthew, N., Gillard, P., Hansen, R. N. & Devine, E. B. 2017. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*, 37, 470-85.
58. Blumenfeld, A. M., Bloudek, L. M., Becker, W. J., Buse, D. C., Varon, S. F., Maglinte, G. A., Wilcox, T. K., Kawata, A. K. & Lipton, R. B. 2013. Patterns of Use and Reasons for Discontinuation of Prophylactic Medications for Episodic Migraine and Chronic Migraine: Results From the Second International Burden of Migraine Study (IBMS-II). *Headache*, 53, 644-55.
59. WHO 2011. Atlas of headache disorders and resources in the world. In: World Health Organisation (ed.).
60. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS) 2004. The International Classification of Headache Disorders - 2nd edition. *Cephalalgia*, 24, 9-160.
61. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33, 629-808.
62. Berger, K. 2014. Headache disorders. Definitions, subtypes, and prevalence rates in Germany. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 57, 913-8.
63. Göbel, H., Petersen-Braun, M. & Soyka, D. 1993. Die Prävalenz von Kopfschmerzen in Deutschland. *Schmerz*, 7, 287-97.
64. Grobe, T., Steinmann, S. & Szecsenyi, J. 2017. Barmer Arzteport 2017. In: Barmer (ed.) *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse*. Berlin: Asgard Verlagsservice GmbH.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Erenumab (Migräne) Dossierbewertung A18-71.
66. Ohlmeier, C., Frick, J., Prutz, F., Lampert, T., Ziese, T., Mikolajczyk, R. & Garbe, E. 2014. Use of routine data from statutory health insurances for federal health monitoring purposes. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 57, 464-72.

67. Radtke, A. & Neuhauser, H. 2012. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia*, 32, 1023-30.
68. Stovner, L. J. & Andree, C. 2010. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The journal of headache and pain*, 11, 289-99.
69. Woldeamanuel, Y. W. & Cowan, R. P. 2017. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci*, 372, 307-15.
70. Radtke, A. & Neuhauser, H. 2009. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*, 49, 79-89.
71. Pfaffenrath, V., Fendrich, K., Vennemann, M., Meisinger, C., Ladwig, K. H., Evers, S., Straube, A., Hoffmann, W. & Berger, K. 2009. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia*, 29, 48-57.
72. Yoon, M. S., Katsarava, Z., Obermann, M., Fritsche, G., Oezuyurt, M., Kaesewinkel, K., Katsarova, A., Santowski, I., Diener, H. & Moebus, S. 2012. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *The journal of headache and pain*, 13, 215-23.
73. Katsarava, Z., Manack, A., Yoon, M. S., Obermann, M., Becker, H., Dommes, P., Turkel, C., Lipton, R. B. & Diener, H. C. 2011. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia*, 31, 520-9.
74. Khil, L., Pfaffenrath, V., Straube, A., Evers, S. & Berger, K. 2011. Incidence of migraine and tension-type headache in three different populations at risk within the German DMKG headache study. *Cephalalgia*, 32, 328-36.
75. Vetvik, K. G. & MacGregor, E. A. 2017. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet. Neurology*, 16, 76-87.
76. Scher, A. I., Wang, S. J., Katsarava, Z., Buse, D. C., Fanning, K. M., Adams, A. M. & Lipton, R. B. 2018. Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Cephalalgia*, 333102418786266.
77. Destatis 2019. *Bevölkerungspyramide - Interaktive Darstellung der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung* [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> [Zugriff am 18.03.2019].
78. Novartis Pharma GmbH 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Erenumab Modul 3A.
79. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019. *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder. mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1.* [Online]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis

[tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf](#) [Zugriff am 02.02.2019].

80. Kavuk, I., Yavuz, A., Cetindere, U., Agelink, M. W. & Diener, H. C. 2003. Epidemiology of chronic daily headache. *European journal of medical research*, 8, 236-40.
81. Kavuk, I., Katsarava, Z., Stang, A., Agelink, M. W. & Diener, H. C. 2004. [Recent new information on epidemiology of headache]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 72, 184-91.
82. Yoon, M. S., Mueller, D., Hansen, N., Poitz, F., Slomke, M., Dommers, P., Diener, H. C., Katsarava, Z. & Obermann, M. 2010. Prevalence of facial pain in migraine: a population-based study. *Cephalalgia*, 30, 92-6.
83. Bloudek, L. M., Stokes, M., Buse, D. C., Wilcox, T. K., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Varon, S. F., Blumenfeld, A. M., Katsarava, Z., Pascual, J., Lanteri-Minet, M., Cortelli, P. & Martelletti, P. 2012. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *The journal of headache and pain*, 13, 361-78.
84. Katsarava, Z., Mania, M., Lampl, C., Herberhold, J. & Steiner, T. J. 2018. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *The journal of headache and pain*, 19, 10.
85. Brandes, J. L. 2002. Global trends in migraine care: results from the MAZE survey. *CNS drugs*, 16 Suppl 1, 13-8.
86. MacGregor, E. A., Brandes, J. & Eikermann, A. 2003. Migraine prevalence and treatment patterns: the global Migraine and Zolmitriptan Evaluation survey. *Headache*, 43, 19-26.
87. Steiner, T. J., Stovner, L. J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lanteri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Tassorelli, C., Barre, J. & Andree, C. 2014. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The journal of headache and pain*, 15, 31.
88. Lempert, T. & Neuhauser, H. 2009. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol*, 256, 333-8.
89. Straube, A., Pfaffenrath, V., Ladwig, K. H., Meisinger, C., Hoffmann, W., Fendrich, K., Vennemann, M. & Berger, K. 2010. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany--the German DMKG headache study. *Cephalalgia*, 30, 207-13.
90. Winter, A. C., Hoffmann, W., Meisinger, C., Evers, S., Vennemann, M., Pfaffenrath, V., Fendrich, K., Baumeister, S. E., Kurth, T. & Berger, K. 2011. Association between lifestyle factors and headache. *The journal of headache and pain*, 12, 147-55.

91. Schramm, S. H., Obermann, M., Katsarava, Z., Diener, H. C., Moebus, S. & Yoon, M. S. 2013. Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. *The journal of headache and pain*, 14, 40.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fremanezumab (AJOVY®)	Population a), b) und c)	Kontinuierlich, 1 x monatlich 225 mg <u>oder</u> 1 x quartalsweise 675 mg	12 <u>oder</u> 4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metoprolol <u>Metoprololsuccinat:</u> (z. B. Metoprolol-ratiopharm® Succinat) <u>Metoprololtartrat:</u> (z. B. Metoprolol-ratiopharm®)	Population a)	Kontinuierlich, <u>Metoprololsuccinat:</u> 1 x täglich 95 mg – 190 mg <u>Metoprololtartrat:</u> 1 – 2 x täglich 100 mg (100 mg-Tabletten) <u>oder</u> 1 x täglich 100 mg – 200 mg (200 mg-Tabletten, teilbar)	365	1
Propranolol (z. B. Dociton®)	Population a)	Kontinuierlich, <u>Anfangsdosis:</u> 2 – 3 x täglich 40 mg <u>Erhaltungsdosis:</u> patientenindividuell unterschiedlich	365	1
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®)	Population a)	Kontinuierlich, <u>Anfangsdosis:</u> 1 x täglich 5 mg (über 65 Jahren) bzw. 10 mg (unter 65 Jahren) <u>Erhaltungsdosis:</u> 1 x jeden 2. Tag <u>oder</u> 5 x pro Woche (Dosierung identisch zur Anfangsdosis) Beenden der Therapie nach max. 6 Monaten. Wiederaufnahme der Therapie möglich.	122 – 278 ^{a)}	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Topiramat (z. B. Topiramat®-Janssen)	Population a)	Kontinuierlich, 2 x täglich 25 mg – 100 mg	365	1
Amitriptylin (z. B. Amitriptylin-CT)	Population a)	Kontinuierlich, 1 x täglich 25 mg – 75 mg	365	1
Valproinsäure (Valpro beta chrono®)	Population b)	Kontinuierlich, 1 x täglich 500 mg – 1 500 mg	365	1
Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX®)	Population b)	Kontinuierlich, 1 x alle 12 Wochen 155 – 195 Einheiten	4,3 ^{b)}	1
BSC	Population c)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. ^{a)} Gemäß Fachinformation ist die Anfangsdosis üblicherweise nicht länger als 2 Monate einzunehmen. Auf die Anfangsdosis folgt eine Erhaltungsdosis mit einer Einnahme alle 2 Tage oder 5 Tage pro Woche. Die Behandlung sollte nach 6 Monaten beendet werden, kann jedoch bei Rückkehr der behandelten Symptome erneut begonnen werden, weshalb die Behandlung theoretisch durchgehend erfolgen kann. In Folgejahren oder -behandlungen entfällt somit die Anfangsdosis. Die untere Grenze der Behandlungen beträgt gerundet 122 Tage (exakt: $365 \cdot 4/12$), bestehend aus der täglich eingenommenen Anfangsdosis über 2 Monate und 4 Monaten Erhaltungsdosis, die alle 2 Tage eingenommen wird. Die obere Grenze von gerundet 278 Behandlungen resultiert aus den 61 Tagen der Anfangsbehandlung und 217 Tagen der Erhaltungsdosis bei 5 Therapietagen pro Woche (exakt: $365 \cdot (10/12) \cdot (5/7)$). Es werden zur weiteren Berechnung jeweils die exakten Werte herangezogen [1]. ^{b)} Gerundeter Wert. Der exakte Wert ($4 \frac{1}{3}$) wird zur weiteren Berechnung verwendet. BSC: Best-Supportive-Care				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus basieren auf exemplarisch ausgewählten Fachinformationen [1-9]. Bei Valproinsäure wurden zusätzlich zur Fachinformation die Angaben aus Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) berücksichtigt [10]. Für die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr wird ein Jahr mit 365 Tagen, 52 Wochen und 12 Monaten als Basis angenommen und entsprechend der jeweiligen Angaben der Fachinformationen berechnet.

Fremanezumab ist gemäß Fachinformation zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat indiziert. Fremanezumab wird subkutan entweder monatlich (225 mg) oder quartalsweise (675 mg) verabreicht, wobei für die quartalsweise Dosierung 3 Fertigspritzen verwendet werden. Es ergeben sich bei der monatlichen Anwendung 12 Behandlungen und bei der quartalsweisen Anwendung 4 Behandlungen pro Jahr [8].

Metoprolol ist gemäß Fachinformationen zur Migräneprophylaxe zugelassen [4; 5]. Bei der Verwendung von Metoprololsuccinat ist eine tägliche Therapie von einmal täglich 95 mg – 190 mg Metoprololsuccinat vorgesehen [4]. Metoprololtartrat wird hingegen 1 – 2 x täglich 100 mg (100 mg Tabletten) oder 1 x täglich 100 mg – 200 mg (200 mg-Tabletten, teilbar) eingenommen [5].

Propranolol ist gemäß Fachinformation zur Migräneprophylaxe zugelassen. Es ist eine Anfangsdosis von 2 – 3 x täglich 40 mg vorgesehen. Die darauffolgende Dosierung und das Dosierungsintervall sind individuell zu ermitteln [7].

Flunarizin ist zugelassen zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Zu Behandlungsbeginn wird täglich eine Hartkapsel eingenommen, wobei für Patienten unter 65 Jahren 10 mg und Patienten über 65 Jahren 5 mg vorgesehen sind. Die Anfangsdosis wird üblicherweise für maximal 2 Monate eingenommen. Wenn der Patient auf die Behandlung anspricht und eine Weiterbehandlung erforderlich ist, wird auf eine Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag oder 5 Tage pro Woche, jeweils in derselben Dosierung, umgestellt. Nach 6 Monaten Behandlungsdauer sollte die Behandlung beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden [1]. Der Zeitpunkt der Therapiewiederaufnahme ist nicht eingeschränkt, weshalb die Behandlung theoretisch durchgehend erfolgen kann. Als untere Grenze der Behandlungen pro Jahr werden die 2 Monate Anfangsdosis gefolgt von 4 Monaten Erhaltungsdosis an jedem zweiten Tag herangezogen. Hierdurch ergeben sich gerundet 122 Tage (exakt: $365 \cdot 4/12$). Die obere Grenze der Behandlungen pro Jahr von 278 Tagen ergibt sich aus der Summe der maximal 61 Tage Anfangsdosis und 217 Tagen Erhaltungsdosis bei 5 Therapietagen pro Woche (exakt: $365 \cdot (10/12) \cdot (5/7)$), die sich für die übrigen 10 Monaten berechnen.

Topiramat ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung. Topiramat wird täglich, verteilt auf 2 Dosen, eingenommen. Zu Behandlungsbeginn findet eine wöchentliche Dosistitration, beginnend mit 25 mg Topiramat, statt. Die empfohlene Gesamttagesdosis beträgt 100 mg, wobei einige Patienten von 50 mg pro Tag profitieren können und 200 mg für manche Patienten von Vorteil sein kann [6]. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier von einer 2 x täglichen Dosierung von 25 mg – 100 mg ausgegangen.

Amitriptylin wird angewendet zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen. Amitriptylin wird täglich am Abend eingenommen. Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von 10 mg – 25 mg gegeben, die abhängig von der Verträglichkeit alle 3 – 7 Tage um 10 mg – 25 mg gesteigert wird. Die empfohlene Gesamttagesdosis beträgt 25 mg – 75 mg [2].

Valproinsäure ist gemäß § 30 AM-RL für das Off-Label-Anwendungsgebiet Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Es wird eine tägliche Anfangsdosis von 500 mg gegeben, die bis 1 500 mg gesteigert werden kann [10]. Valpro beta chrono® ist derzeit das einzig verfügbare Valproinsäure-Arzneimittel, das sich in Vertrieb befindet und bei dem der Hersteller eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben hat und das somit im Off-Label-Use verordnungsfähig ist.

BOTOX® des Herstellers Allergan ist das einzig am Markt verfügbare Clostridium botulinum Toxin Typ A, das zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen ist. BOTOX® wird alle 12 Wochen intramuskulär an 31 – 39 Stellen zu je 5 Einheiten injiziert. Hieraus ergeben sich insgesamt 155 – 195 Einheiten [9]. Durch die Verabreichung alle 12 Wochen ergeben sich 4,3 (exakt: 52/12) Behandlungen pro Jahr.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aufgrund der Vielzahl der patientenindividuellen Unterschiede in der Therapie und dem Behandlungsmodus werden hier keine spezifischen Angaben gemacht. Unter Abschnitt 3.3.3 werden Leistungen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care anfallen, aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fremanezumab (AJOVY®)	Population a), b) und c)	Kontinuierlich, 1 x monatlich 225 mg <u>oder</u> 1 x quartalsweise 675 mg	12 <u>oder</u> 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Metoprolol <u>Metoprololsuccinat</u> : (z. B. Metoprolol-ratiopharm® Succinat) <u>Metoprololtartrat</u> : (z. B. Metoprolol-ratiopharm®)	Population a)	Kontinuierlich, <u>Metoprololsuccinat</u> : 1 x täglich 95 mg – 190 mg <u>Metoprololtartrat</u> : 1 – 2 x täglich 100 mg (100 mg Tabletten) <u>oder</u> 1 x täglich 100 mg – 200 mg (200 mg Tabletten, teilbar)	365
Propranolol (z. B. Dociton®)	Population a)	Kontinuierlich, <u>Anfangsdosis</u> : 2 – 3 x täglich 40 mg <u>Erhaltungsdosis</u> : patientenindividuell unterschiedlich	365
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®)	Population a)	Kontinuierlich, <u>Anfangsdosis</u> : 1 x täglich 5 mg (über 65 Jahren) bzw. 10 mg (unter 65 Jahren) <u>Erhaltungsdosis</u> : 1 x jeden 2. Tag <u>oder</u> 5 x pro Woche (Dosierung identisch zur Anfangsdosis) Beenden nach max. 6 Monaten. Wiederaufnahme der Therapie möglich.	122 – 278 ^{a)}
Topiramat (z. B. Topiramat®-Janssen)	Population a)	Kontinuierlich, 2 x täglich 25 mg – 100 mg	365
Amitriptylin (z. B. Amitriptylin-CT)	Population a)	Kontinuierlich, 1 x täglich 25 mg – 75 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Valproinsäure (Valpro beta chrono [®])	Population b)	Kontinuierlich, 1 x täglich 500 mg – 1 500 mg	365
Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX [®])	Population b)	Kontinuierlich, 1 x alle 12 Wochen 155 – 195 Einheiten	4,3 ^{b)}
BSC	Population c)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> a) Gemäß Fachinformation ist die Anfangsdosis üblicherweise nicht länger als 2 Monate einzunehmen. Auf die Anfangsdosis folgt eine Erhaltungsdosis mit einer Einnahme alle 2 Tage oder 5 Tage pro Woche. Die Behandlung sollte nach 6 Monaten beendet werden, kann jedoch bei Rückkehr der behandelten Symptome erneut begonnen werden, weshalb die Behandlung theoretisch durchgehend erfolgen kann. In Folgejahren oder -behandlungen entfällt somit die Anfangsdosis. Die untere Grenze der Behandlungen beträgt gerundet 122 Tage (exakt: $365 \cdot 4/12$), bestehend aus der täglich eingenommenen Anfangsdosis über 2 Monate und 4 Monaten Erhaltungsdosis, die alle 2 Tage eingenommen wird. Die obere Grenze von gerundet 278 Behandlungen resultiert aus den 61 Tagen der Anfangsbehandlung und 217 Tagen der Erhaltungsdosis bei 5 Therapietagen pro Woche (exakt: $365 \cdot (10/12) \cdot (5/7)$). Es werden zur weiteren Berechnung jeweils die exakten Werte herangezogen [1]. b) Gerundeter Wert. Der exakte Wert (4 1/3) wird zur weiteren Berechnung verwendet. BSC: Best-Supportive-Care			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fremanezumab (AJOVY®)	Population a), b) und c)	12 <u>oder</u> 4	225 mg <u>oder</u> 675 mg	2 700 mg (DDD nicht bestimmt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metoprolol <u>Metoprololsuccinat:</u> (z. B. Metoprolol-ratiopharm® Succinat) <u>Metoprololtartrat:</u> (z. B. Metoprolol-ratiopharm®)	Population a)	365	<u>Metoprolol-succinat:</u> 95 mg – 190 mg <u>Metoprolol-tartrat:</u> 100 mg – 200 mg	<u>Metoprololsuccinat:</u> 34 675 mg – 69 350 mg (DDD nicht bestimmt) <u>Metoprololtartrat:</u> 36 500 mg – 73 000 mg (DDD = 150 mg)
Propranolol (z. B. Dociton®)	Population a)	365	Patienten-individuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich (DDD = 160 mg)
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®)	Population a)	122 – 278 ^{a)}	Über 65 Jahren: 5 mg Unter 65 Jahren: 10 mg	Über 65 Jahren: 608 mg – 1 390 mg (DDD = 10 mg) Unter 65 Jahren: 1 217 mg – 2 781 mg (DDD = 10 mg)
Topiramat (z. B. Topiramat®-Janssen)	Population a)	365	50 mg – 200 mg	18 250 mg – 73 000 mg (DDD = 100 mg, Angabe für Migränemittel (N02CX12))
Amitriptylin (z. B. Amitriptylin-CT)	Population a)	365	25 mg – 75 mg	9 125 mg – 27 375 mg (DDD = 75 mg)
Valproinsäure (Valpro beta chrono®)	Population b)	365	500 mg – 1 500 mg	182 500 mg – 547 500 mg (DDD = 1 500 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX®)	Population b)	4,3 ^{b)}	<u>Zur Behandlung:</u> 155 – 195 Einheiten ^{c)} <u>Mit Verwurf:</u> 200 Einheiten	<u>Zur Behandlung:</u> 672 – 845 Einheiten ^{c)} <u>Mit Verwurf:</u> 867 Einheiten (DDD nicht bestimmt)
BSC	Population c)	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a) Gemäß Fachinformation ist die Anfangsdosis üblicherweise nicht länger als 2 Monate einzunehmen. Auf die Anfangsdosis folgt eine Erhaltungsdosis mit einer Einnahme alle 2 Tage oder 5 Tage pro Woche. Die Behandlung sollte nach 6 Monaten beendet werden, kann jedoch bei Rückkehr der behandelten Symptome erneut begonnen werden, weshalb die Behandlung theoretisch durchgehend erfolgen kann. In Folgejahren oder -behandlungen entfällt somit die Anfangsdosis. Die untere Grenze der Behandlungen beträgt gerundet 122 Tage (exakt: $365 \cdot 4/12$), bestehend aus der täglich eingenommenen Anfangsdosis über 2 Monate und 4 Monaten Erhaltungsdosis, die alle 2 Tage eingenommen wird. Die obere Grenze von gerundet 278 Behandlungen resultiert aus den 61 Tagen der Anfangsbehandlung und 217 Tagen der Erhaltungsdosis bei 5 Therapietagen pro Woche (exakt: $365 \cdot (10/12) \cdot (5/7)$). Es werden zur weiteren Berechnung jeweils die exakten Werte herangezogen [1]. b) Gerundeter Wert. Der exakte Wert ($4 \frac{1}{3}$) wird zur weiteren Berechnung verwendet. c) Zur Behandlung eingesetzte Einheiten. Der Rest der Packung wird verworfen [9]. BSC: Best-Supportive-Care, DDD: Defined Daily Dose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Verbrauch pro Gabe ist den Angaben zum Behandlungsmodus aus Tabelle 3-14 entnommen und wurde mit den Angaben zu den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-15 multipliziert, um den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient zu berechnen. Es wurde jeweils mit nicht-gerundeten Werten gerechnet, solange es sich um eine kontinuierliche Behandlung ohne Einschränkungen der Behandlungsdauer handelt.

Zur Bestimmung der DDD wurde die amtliche deutsche Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen aus dem Jahr 2019 herangezogen [11]. Für Topiramat sind zwei DDD bestimmt: eine für Antiepileptika (N03AX11) und eine für Migränemittel (N02CX12). Für das vorliegende Dossier wurde die Angabe für Migränemittel berücksichtigt.

Der resultierende Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anschließend durch die Wirkstärke pro Packung geteilt, um den jahresdurchschnittlichen Packungsverbrauch für die Ober- und Untergrenze zu bestimmen. Hierbei ergeben sich die folgenden Werte:

Fremanezumab

- 2 700 mg geteilt durch 225 mg = 12 Packungen
- 2 700 mg geteilt durch 675 mg = 4 Packungen à 3 Fertigspritzen

Metoprolol, jeweils 100 Stück-Packungen:

Metoprololsuccinat, Retardtabletten:

- 34 675 mg geteilt durch (95 mg x 100) = 3,65 Packungen
- 69 350 mg geteilt durch (190 mg x 100) = 3,65 Packungen

Metoprololtartrat:

- 36 500 mg geteilt durch (200 mg x 100) = 1,825 Packungen, bei Einnahme halber 200 mg Retardtabletten pro Tag
- 73 000 mg geteilt durch (100 mg x 100) = 7,3 Packungen bei Einnahme von zwei 100 mg Tabletten pro Tag

Propranolol

Der Verbrauch ist patientenindividuell unterschiedlich.

Flunarizin

Über 65 Jahre, Untergrenze:

- Exakter Verbrauch: $(365 \times (4/12)) \text{ mal } 5 \text{ mg} = 608,33^* \text{ mg}$, aufgerundet auf 610 mg aufgrund der begrenzten Therapiedauer von 122 Tagen
- 610 mg geteilt durch $(5 \text{ mg} \times 100) = 1 \text{ Packung à } 100 \text{ Stück}$ und 1 Packung à 50 Stück (mit Verwurf aufgrund der begrenzten Therapiedauer, 30 Stück-Packungen nicht verfügbar)

Über 65 Jahre, Obergrenze:

- Exakter Verbrauch: $[(365 \times (2/12)) + (365 \times (10/12 \times 5/7))] \text{ mal } 5 \text{ mg} = 1\,390,48^* \text{ mg}$
- $1\,390,48^* \text{ mg}$ geteilt durch $(5 \text{ mg} \times 100) = 2,78^* \text{ Packungen à } 100 \text{ Stück}$

Unter 65 Jahre, Untergrenze:

- Exakter Verbrauch: $(365 \times (4/12)) \text{ mal } 10 \text{ mg} = 1\,216,67^* \text{ mg}$, aufgerundet auf 1 220 mg aufgrund der begrenzten Therapiedauer von 122 Tagen
- 1 220 mg geteilt durch $(10 \text{ mg} \times 100) = 1 \text{ Packung à } 100 \text{ Stück}$ und 1 Packung à 50 Stück (mit Verwurf aufgrund der begrenzten Therapiedauer, 30 Stück-Packungen nicht verfügbar)

Unter 65 Jahre, Obergrenze:

- Exakter Verbrauch: $[(365 \times (2/12)) + (365 \times (10/12 \times 5/7))] \text{ mal } 10 \text{ mg} = 2\,780,95^* \text{ mg}$
- $2\,780,95^* \text{ mg}$ geteilt durch $(10 \text{ mg} \times 100) = 2,78^* \text{ Packungen à } 100 \text{ Stück}$

*gerundet auf 2 Nachkommastellen, weitere Berechnungen mit genauen Werten.

Topiramamat, jeweils 200 Stück-Packungen

- 18 250 mg geteilt durch $(25 \text{ mg} \times 200) = 3,65 \text{ Packungen}$
- 73 000 mg geteilt durch $(100 \text{ mg} \times 200) = 3,65 \text{ Packungen}$

Amitriptylin, jeweils 100 Stück-Packungen

- 9 125 mg geteilt durch (25 mg x 100) = 3,65 Packungen
- 27 375 mg geteilt durch (75 mg x 100) = 3,65 Packungen

Valproinsäure, jeweils 200 Stück-Packungen

- 182 500 mg geteilt durch (500 mg x 200) = 1,825 Packungen
- 547 500 mg geteilt durch (500 mg x 200) = 5,475 Packungen

Clostridium botulinum Toxin Typ A, Packungen mit jeweils 3 x 100 Einheiten

Zur weiteren Berechnung wird der Verbrauch inklusive Verwurf herangezogen:

- Verbrauch: (52 x (1/12)) mal 200 Einheiten = 866,67* Einheiten
- 866,67* Einheiten geteilt durch 300 = 2,89* Packungen

*gerundet auf 2 Nachkommastellen, weitere Berechnungen mit genauen Werten.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fremanezumab (AJOVY®) 1 x 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze	688,36 €	649,09 € (1,77 € ^a ; 37,50 € ^b)
Fremanezumab (AJOVY®) 3 x 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze	2.027,36 €	1.913,08 € (1,77 € ^a ; 112,51 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Metoprolol^c		
Metoprolol 100 mg 100 Tabletten	13,77 € ^d	11,78 € (1,77 € ^a ; 0,22 € ^e)
Metoprolol 100 mg 100 Retardtabletten	17,33 € ^d	15,06 € (1,77 € ^a ; 0,50 € ^e)
Metoprolol 200 mg 100 Retardtabletten	19,17 € ^d	16,75 € (1,77 € ^a ; 0,65 € ^e)
Propranolol*		
Propranolol 40 mg 100 Filmtabletten	19,16 € ^d	16,74 € (1,77 € ^a ; 0,65 € ^e)
Propranolol 80 mg 100 Filmtabletten	21,93 € ^d	19,29 € (1,77 € ^a ; 0,87 € ^e)
Flunarizin		
Flunarizin 5 mg 50 Hartkapseln	22,36 € ^d	19,69 € (1,77 € ^a ; 0,90 € ^e)
Flunarizin 5 mg 100 Hartkapseln	32,49 € ^d	29,02 € (1,77 € ^a ; 1,70 € ^e)
Flunarizin 10 mg 50 Hartkapseln	33,07 € ^d	29,55 € (1,77 € ^a ; 1,75 € ^e)
Flunarizin 10 mg 100 Hartkapseln	52,32 € ^d	47,28 € (1,77 € ^a ; 3,27 € ^e)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Topiramat		
Topiramat 25 mg 200 Filmtabletten	49,42 € ^{d)}	44,61 € (1,77 € ^{a)} ; 3,04 € ^{e)})
Topiramat 50 mg 200 Filmtabletten	83,34 € ^{d)}	75,85 € (1,77 € ^{a)} ; 5,72 € ^{e)})
Topiramat 100 mg 200 Filmtabletten	147,23 € ^{d)}	134,68 € (1,77 € ^{a)} ; 10,78 € ^{e)})
Amitriptylin		
Amitriptylin 25 mg 100 Filmtabletten	18,27 € ^{d)}	15,92 € (1,77 € ^{a)} ; 0,58 € ^{e)})
Amitriptylin 75 mg 100 Filmtabletten	31,62 € ^{d)}	28,22 € (1,77 € ^{a)} ; 1,63 € ^{e)})
Valproinsäure		
Valproinsäure 500 mg 200 Retardtabletten (Valpro beta chrono [®])	44,80 € ^{d)}	40,35 € (1,77 € ^{a)} ; 2,68 € ^{e)})
Clostridium botulinum Toxin Typ A		
Clostridium botulinum Toxin Typ A 3 x 100 Allergan Einheiten (BOTOX [®])	1220,07 €	1.151,36 € (1,77 € ^{a)} ; 66,94 € ^{b)})
Best-Supportive-Care		
BSC	Siehe Tabelle 3-18	Siehe Tabelle 3-18
^{a)} Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V. ^{b)} Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V. ^{c)} Bezogen auf Metoprololtartrat. Der Festbetrag für 100 bzw. 200 mg Metoprololtartrat ist identisch zu dem Festbetrag von 95 bzw. 190 mg Metoprololsuccinat-Packungen, weshalb auf eine getrennte Darstellung verzichtet wird. ^{d)} Festbetrag ^{e)} Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V. * Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils die größten verfügbaren Packungen in den Dosierungen berücksichtigt, die für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind. Um die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte zu ermitteln, wurden jeweils pro Packung eines Fertigarzneimittels 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V abgezogen.

Bei Arzneimitteln mit Festbetrag wurde darüber hinaus der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 %, berechnet am Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, abgezogen. Bei Arzneimitteln ohne Festbetrag (Fremanezumab und Clostridium botulinum Toxin Typ A) wurde der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 %, berechnet am Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, abgezogen.

Für Metoprolol wurden zwei Stufe-2-Festbeträge, jeweils getrennt nach normaler (Filmtabletten, Tabletten und überzogene Tabletten) und verzögerter Freisetzung (Retardtabletten) berücksichtigt. Für Amitriptylin bestehen ebenfalls zwei Festbeträge (Stufe 1 und Stufe 3). Es wurde jedoch nur der Festbetrag der Stufe 1 herangezogen, da die einzig verfügbaren Fertigarzneimittel mit Amitriptylinoxid (Stufe 3), Amioxid-neuraxpharm®, nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen sind (Stand Lauer-Taxe 01.05.2019) [12]. In den Dosierungen 25 mg und 75 mg ergeben sich obenstehende Stufe-1-Festbeträge, unabhängig von der Freisetzungs- und Tablettenart.

Anhand des oben beschriebenen Schemas ergeben sich pro Packung folgende Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro:

Fremanezumab

1 x 225 mg Injektionslösung in der Fertigspritze: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 649,09 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 688,36 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 37,50 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird diese Packung nicht herangezogen.

3 x 225 mg Injektionslösung in der Fertigspritze: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 1.913,08 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 2.027,36 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 112,51 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V.

Metoprolol

Metoprolol 100 mg 100 Tabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 11,78 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 13,77 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 0,22 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V. Zur Berechnung der Jahrestherapiekostenspanne wird diese Packung nicht herangezogen.

Metoprolol 100 mg 100 Retardtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 15,06 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 17,33 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 0,50 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Metoprolol 200 mg 100 Retardtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 16,75 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 19,17 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 0,65 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Propranolol

Propranolol 40 mg 100 Filmtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 16,74 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 19,16 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 0,65 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird diese Packung nicht herangezogen, da der Verbrauch patientenindividuell unterschiedlich ist.

Propranolol 80 mg 100 Filmtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 19,29 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 21,93 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 0,87 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird diese Packung nicht herangezogen, da der Verbrauch patientenindividuell unterschiedlich ist.

Flunarizin

Flunarizin 5 mg 100 Hartkapseln: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 29,02 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 32,49 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 1,70 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Flunarizin 5 mg 50 Hartkapseln: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 19,69 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 22,36 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 0,90 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Flunarizin 10 mg 100 Hartkapseln: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 47,28 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 52,32 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 3,27 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Flunarizin 10 mg 50 Hartkapseln: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 29,55 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 33,07 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 1,75 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Topiramate

Topiramate 25 mg 200 Filmtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 44,61 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 49,42 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 3,04 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Topiramate 50 mg 200 Filmtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 75,85 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 83,34 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 5,72 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V. Zur Berechnung der Jahrestherapiekostenspanne wird diese Packung nicht herangezogen.

Topiramate 100 mg 200 Filmtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 134,68 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 147,23 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 10,78 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Amitriptylin

Amitriptylin 25 mg 100 Filmtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 15,92 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 18,27 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 0,58 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Amitriptylin 75 mg 100 Filmtabletten: Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 28,22 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 31,62 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 1,63 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Valproinsäure

Valproinsäure 500 mg 200 Retardtabletten (Valpro beta chrono®): Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 40,35 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 44,80 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 2,68 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 3b SGB V.

Clostridium botulinum Toxin Typ A

3 x 100 Allergan Einheiten (BOTOX®): Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 1.151,36 € ergeben sich aus den Kosten pro Packung in Höhe von 1.220,07 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V und 66,94 € Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V.

Zur Bestimmung der Kosten von Best-Supportive-Care wurden interventionelle und nicht-medikamentöse Verfahren und Interventionen zur Migränetherapie aus der S1-Leitlinie *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne* und der Leitlinie *Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne* exzerpiert [13; 14]. Verfahren oder Interventionen, die nicht empfohlen werden, werden im Folgenden nicht berücksichtigt. Leistungen, die nicht das Maß der Regelversorgung übersteigen, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Hierzu gehören beispielsweise Grundpauschalen, Praxisbedarf sowie regelmäßige ärztliche Kontrollen, die im Rahmen des persönlichen Arzt-Patienten-Kontaktes der Grundpauschalen erfasst sind. Die identifizierten und empfohlenen Leistungen sind Akupunktur, Ausdauersport, autogenes Training, Biofeedback-Therapie, Beratung und Führung des Patienten, Hypnose, kognitive Verhaltenstherapie, kombinierte pharmakologische und psychologische Therapie, Meditation, nicht-invasive Neurostimulation, okzipitale Nervenblockade, progressive Muskelrelaxation, Schmerzbewältigungstraining, tagesklinische Behandlung, integrierte Versorgung sowie vollstationäre multimodale Schmerztherapie und vollstationäre Behandlung. Zum Behandlungsmodus der identifizierten Verfahren können keine genauen Angaben gemacht werden, da grundsätzlich alle Leistungen innerhalb der Best-Supportive-Care patientenindividuell abgestimmt und durchgeführt werden.

Ambulante Leistungen

Die Kosten für die identifizierten Verfahren oder mit den Verfahren assoziierte Leistungen wurden daraufhin anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM; 2. Quartal 2019) bestimmt und in Tabelle 3-18 übertragen [15]. Für die Behandlung in einer Tagesklinik werden krankenhausindividuelle Entgelte nach § 6 Abs. 1 Satz 1 KHEntgG vereinbart. Als hierfür anfallende Kosten wurden näherungsweise DRG-Entgelttarife verschiedener Kliniken per Handsuche identifiziert und die Spanne der tagesbezogenen Pauschalen für eine Schmerztherapie als Kosten für die GKV zugrunde gelegt [16-18]. Zur Prüfung der Kostenübernahme von Hilfsmitteln wurde das Hilfsmittelverzeichnis überprüft [19]. Für die

Therapien Akupunktur, Ausdauersport, Biofeedback-Therapie, Meditation und Okzipitale Nervenblockade konnten keine GKV-Leistungen identifiziert werden, so dass diese dem Patienten nur als Privatleistung oder z. B. im Rahmen von Bonusprogrammen einzelner GKV zur Verfügung stehen.

Autogenes Training wird ebenso wie die progressive Muskelrelaxation über die Gebührenordnungspositionen (GOP) 35111 *übende Interventionen (Autogenes Training, Relaxationsbehandlung nach Jacobson)* (Einzelbehandlung) oder 35112 (Gruppenbehandlung) abgerechnet. Eine Einzelbehandlung von mindestens 25 Minuten wird mit 25,11 € und eine Gruppenbehandlung von mindestens 50 Minuten wird mit 6,71 € je Teilnehmer vergütet.

Für die Beratung und Führung des Patienten kommen, abhängig von der Facharztgruppe, verschiedene GOP infrage. Im neurologischen Bereich ist dies ein *Neurologisches Gespräch, neurologische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung*, welches mit 9,74 € je vollendete 10 Minuten vergütet wird (GOP 16220). Außerdem kann zusätzlich eine der Zusatzpauschalen 16230, 16231 oder 16233, jeweils einmal im Behandlungsfall mit 40,58 €, 22,62 € und 32,36 € abgerechnet werden. Im psychiatrischen Bereich können die GOP 21220 *Psychiatrisches Gespräch, Psychiatrische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung* oder 21221 (Gruppenbehandlung) abgerechnet werden. Die GOP 21220 wird hierbei je vollendete 10 Minuten mit 14,72 € und die GOP 21221 mit 14,50 € je Teilnehmer je vollendete 40 Minuten vergütet. Im Bereich der psychosomatischen Medizin und Psychotherapie können die GOP 22220 *psychotherapeutisches Gespräch (Einzelbehandlung)* oder 22221 *psychosomatisches Gespräch, psychosomatisch-medizinische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung (Einzelbehandlung)* oder die GOP 22222 *psychosomatisch-medizinische Behandlung (Gruppenbehandlung)* abgerechnet werden. Die GOP 22220 wird je vollendete 10 Minuten, höchstens 15-mal im Behandlungsfall, mit 11,69 € vergütet, während die GOP 22221 je vollendete 10 Minuten mit 9,74 € und die GOP 22222 mit 8,01 € je Teilnehmer je vollendete 40 Minuten vergütet werden. Im psychotherapeutischen Bereich wird das *Psychotherapeutische Gespräch als Einzelbehandlung* (GOP 23220) je vollendete 10 Minuten, höchstens 15-mal im Behandlungsfall, mit 11,69 € vergütet.

Für eine Hypnose mit einer Dauer von mindestens 15 Minuten werden gemäß GOP 35120 15,69 € berechnet.

Für eine kognitive Verhaltenstherapie kann die GOP 35110 *verbale Intervention bei psychosomatischen Krankheitszuständen* mit 16,45 € bei mindestens 15 Minuten Dauer berechnet werden.

Für eine kombinierte pharmakologische und psychologische Therapie können die GOP aus dem psychiatrischen (21220 und 21221) sowie dem psychosomatischen Bereich (22221, 22222) berechnet werden, wie sie auch für die Beratung und Führung eines Patienten berechnet werden.

Für eine nicht invasive Neurostimulation kann die GOP 30712 *Anleitung des Patienten zur Selbstanwendung der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS)* bis zu fünfmal im Krankheitsfall mit 7,25 € berechnet werden. TENS-Geräte sind im Hilfsmittelverzeichnis unter den Nummern 09.37.01.0 (*biphasische Schmerztherapiegeräte, einkanalig, mit Therapiespeicher*) und 09.37.01.1 (*biphasische Schmerztherapiegeräte, mehrkanalig, mit Therapiespeicher*) gelistet [19]. Weil die Versorgung der Geräte über kassenindividuell verhandelte Preise durchgeführt wird und kein Festbetrag bestimmt worden ist, können keine Angaben zur Höhe der Kosten gemacht werden.

Für ein Schmerzbewältigungstraining können jeweils einmal im Behandlungsfall die GOP 30700 *Grundpauschale für einen Patienten im Rahmen der Versorgung gemäß der Qualitätssicherungsvereinbarung zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten nach § 135 Abs. 2 SGB V* mit 34,63 € sowie die Zusatzpauschalen und Zuschläge 30701, 30702 und 30704 mit 0,97 €, 53,79 € und 32,14 € berechnet werden. Darüber hinaus kann eine *Beratung und Erörterung und/oder Abklärung im Rahmen der Schmerztherapie* (GOP 30708) mit 12,77 € je vollendete 10 Minuten anfallen.

Die Kosten für eine Tagesklinik-Behandlung können anhand der identifizierten tagesbezogenen Pauschalen für eine Schmerztherapie mit Kosten von 300,00 – 341,75 € pro Tag beziffert werden. Eine tagesklinische Behandlung dauert in der Regel 1 bis 5 Wochen, wobei zusätzlich innerhalb des 1. Jahres und darüber hinaus noch eine Auffrischungstherapie von 1 Woche erfolgen kann [20-26]. Hieraus ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von 1 bis 6 Wochen mit jeweils 5 Behandlungstagen Kosten in Höhe von 1.500 – 10.252,50 €.

Intersektorale Leistungen

Für integrierte Versorgungskonzepte konnten keine öffentlich zugänglichen Angaben zu Kosten identifiziert werden. Die Kosten für die GKV können somit nicht angegeben werden.

Stationäre Leistungen

Die Kosten einer stationären Behandlung von Migränepatienten wurden anhand des DRG-Fallpauschalenkatalogs 2019 bestimmt [27]. Zur Gruppierung der DRGs wurde der Webgrouper der DRG Research Group verwendet [28]. Als Eingabedaten für eine reguläre stationäre Behandlung wurden die ICD-10-GM-Kodes der G43.-Gruppe verwendet [29]. Hieraus ergibt sich der DRG-Kode B77Z (Kopfschmerzen) mit einer Bewertungsrelation von 0,545 in der Hauptabteilung. Multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert in Höhe von 3.544,97 € ergeben sich 1.932,01 € als Gesamtkosten für die stationäre Behandlung. Zur Gruppierung der vollstationären multimodalen Schmerztherapie wurden zusätzlich zu den ICD-Kodes der G43.-Gruppe die OPS-Kodes 8-918 für die interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie verwendet [30]. Hieraus ergeben sich, abhängig von der Verweildauer, die DRG-Kodes B47A bei mindestens 14 Tagen und B47B in den Fällen unter 14 Tagen (*multimodale Schmerztherapie bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems mit weniger als 14 bzw. mindestens 14 Behandlungstagen*) mit Bewertungsrelationen von 1,685 und 1,176 in der Hauptabteilung.

Multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert in Höhe von 3.544,97 € ergeben sich somit Kosten von 5.973,27 € und 4.168,88 € für die vollstationäre multimodale Schmerztherapie.

Tabelle 3-18: Kosten von Best-Supportive-Care

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	GOP/DRG	Kosten
Ambulante Leistungen				
Akupunktur	Keine GKV-Leistung	–	–	–
Ausdauersport	Keine GKV-Leistung	–	–	–
Autogenes Training	Übende Interventionen (Autogenes Training, Relaxationsbehandlung nach Jacobson) als Einzelbehandlung	Dauer mindestens 25 Minuten	35111	25,11 € (232 Punkte)
	Übende Interventionen (Autogenes Training, Relaxationsbehandlung nach Jacobson) als Gruppenbehandlung bei Erwachsenen	Je Teilnehmer, Dauer mindestens 50 Minuten	35112	6,71 € (62 Punkte)
Biofeedback-Therapie	Keine GKV-Leistung	–	–	–
Beratung und Führung des Patienten	Neurologisches Gespräch, neurologische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung	Je vollendete 10 Minuten	16220	9,74 € (90 Punkte)
	Zusatzpauschale kontinuierliche Mitbetreuung eines Patienten mit einer	Einmal im Behandlungsfall	16230	40,58 € (375 Punkte)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	GOP/DRG	Kosten
	Erkrankung des zentralen Nervensystems und/oder des peripheren Nervensystems in der häuslichen und/oder familiären Umgebung			
	Zusatzpauschale kontinuierliche Mitbetreuung eines Patienten mit einer neurologischen Erkrankung in beschützenden Einrichtungen oder Pflege- und Altenheimen	Einmal im Behandlungsfall	16231	22,62 € (209 Punkte)
	Zusatzpauschale Mitbetreuung eines Patienten mit einer Erkrankung des zentralen Nervensystems und/oder des peripheren Nervensystems in der häuslichen und/oder familiären Umgebung	Einmal im Behandlungsfall	16233	32,36 € (299 Punkte)
	Psychiatrisches Gespräch, Psychiatrische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung	Je vollendete 10 Minuten	21220	14,72 € (136 Punkte)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	GOP/DRG	Kosten
	Psychiatrische Behandlung (Gruppenbehandlung), je Teilnehmer	Je vollendete 40 Minuten	21221	14,50 € (134 Punkte)
	Psychotherapeutisches Gespräch (Einzelbehandlung)	Je vollendete 10 Minuten, höchstens 15-mal im Behandlungsfall	22220	11,69 € (108 Punkte)
	Psychosomatisches Gespräch, psychosomatisch-medizinische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung (Einzelbehandlung)	Je vollendete 10 Minuten	22221	9,74 € (90 Punkte)
	Psychosomatisch-medizinische Behandlung (Gruppenbehandlung)	Je Teilnehmer, je vollendete 40 Minuten	22222	8,01 € (74 Punkte)
	Psychotherapeutisches Gespräch als Einzelbehandlung	Je vollendete 10 Minuten, höchstens 15-mal im Behandlungsfall	23220	11,69 € (108 Punkte)
Hypnose	Hypnose	Dauer mindestens 15 Minuten	35120	15,69 € (145 Punkte)
Kognitive Verhaltenstherapie	Verbale Intervention bei psychosomatischen Krankheitszuständen	Dauer mindestens 15 Minuten	35110	16,45 € (152 Punkte)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	GOP/DRG	Kosten
Kombinierte pharmakologische und psychologische Therapie	Psychiatrisches Gespräch, Psychiatrische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung	Je vollendete 10 Minuten	21220	14,72 € (136 Punkte)
	Psychiatrische Behandlung (Gruppenbehandlung), je Teilnehmer	Je vollendete 40 Minuten	21221	14,50 € (134 Punkte)
	Psychosomatisches Gespräch, psychosomatisch-medizinische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung (Einzelbehandlung)	Je vollendete 10 Minuten	22221	9,74 € (90 Punkte)
	Psychosomatisch-medizinische Behandlung (Gruppenbehandlung)	Je Teilnehmer, je vollendete 40 Minuten	22222	8,01 € (74 Punkte)
Meditation	Keine GKV-Leistung			
Neurostimulation, nicht invasiv	Anleitung des Patienten zur Selbstanwendung der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS)	Je Sitzung, höchstens 5-mal im Krankheitsfall	30712	7,25 € (67 Punkte)
	Biphasische Schmerztherapiegeräte, einkanalig, mit Therapiespeicher	Gemäß Hilfsmittelverzeichnis	Hilfsmittelverzeichnis Nummer 09.37.01.0	Kassenindividuell

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	GOP/DRG	Kosten
	Biphasische Schmerztherapiegeräte, mehrkanalig, mit Therapiespeicher	Gemäß Hilfsmittelverzeichnis	Hilfsmittelverzeichnis Nummer 09.37.01.1	Kassenindividuell
Okzipitale Nervenblockade	Keine GKV-Leistung			
Progressive Muskelrelaxation	Übende Interventionen (Autogenes Training, Relaxationsbehandlung nach Jacobson) als Einzelbehandlung	Dauer mindestens 25 Minuten	35111	25,11 € (232 Punkte)
	Übende Interventionen (Autogenes Training, Relaxationsbehandlung nach Jacobson) als Gruppenbehandlung bei Erwachsenen	Je Teilnehmer, Dauer mindestens 50 Minuten	35112	6,71 € (62 Punkte)
Schmerzbewältigungsstraining	Grundpauschale für einen Patienten im Rahmen der Versorgung gemäß der Qualitätssicherungsvereinbarung zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten nach § 135 Abs. 2 SGB V	Einmal im Behandlungsfall	30700	34,63 € (320 Punkte)
	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 30700	Einmal im Behandlungsfall	30701	0,97 € (9 Punkte)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	GOP/DRG	Kosten
	Zusatzpauschale für die schmerztherapeutische Versorgung gemäß der Qualitäts-sicherungs-vereinbarung zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten nach § 135 Abs. 2 SGB V	Einmal im Behandlungsfall	30702	53,79 € (497 Punkte)
	Zuschlag für die Erbringung der Zusatzpauschale 30702 in schmerztherapeutischen Einrichtungen gemäß Anlage I der Qualitäts-sicherungs-vereinbarung Schmerztherapie und Erfüllung der Voraussetzungen gemäß Präambel Nr. 4 – 6	Einmal im Behandlungsfall	30704	32,14 € (297 Punkte)
	Beratung und Erörterung und/oder Abklärung im Rahmen der Schmerztherapie	Je vollendete 10 Minuten	30708	12,77 € (118 Punkte)
Tagesklinische Behandlung (Schmerztherapie)		Pro Tag	–	300,00 – 341,75 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	GOP/DRG	Kosten
Intersektorale Leistungen				
Integrierte Versorgung	Kassenindividuell			
Stationäre Leistungen				
Multimodale Schmerztherapie, vollstationär	Multimodale Schmerztherapie bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems, mindestens 14 Behandlungstage	–	B47A	5.973,27 € ^{b)}
	Multimodale Schmerztherapie bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems, weniger als 14 Behandlungstage	–	B47B	4.168,88 € ^{b)}
Stationäre Behandlung	Kopfschmerzen	–	B77Z	1.932,01 € ^{b)}

^{a)} Basierend auf ausgewählten DRG-Entgelttarifen [16-18].

^{b)} Zur Bestimmung des DRG-Entgeltes wurden die Bewertungsrelationen jeweils mit dem Bundesbasisfallwert 2019 in Höhe von 3.544,97 € multipliziert [27; 31].

DRG: Diagnosis Related Group, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GOP: Gebührenordnungsposition

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese

Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fremanezumab (AJOVY®)	Population a), b) und c)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metoprolol				
Metoprolol <u>Metoprololsuccinat:</u> (z. B. Metoprolol-ratiopharm® Succinat) <u>Metoprololtartrat:</u> (z. B. Metoprolol-ratiopharm®)	Population a)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Propranolol				
Propranolol (z. B. Dociton®)	Population a)	Überprüfung der Leberwerte ^{a)} (Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt, GOT, GPT, gamma-GT)	Regelmäßig	4 ^{b)}
Flunarizin				
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®)	Population a)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Topiramat				
Topiramat (z. B. Topiramat®-Janssen)	Population a) (Nur für Frauen im gebärfähigen Alter)	Schwangerschaftsnachweis	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Amitriptylin				
Amitriptylin (z. B. Amitriptylin-CT)	Population a)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Valproinsäure				
Valproinsäure (Valpro beta chrono®)	Population b)	Gesamteiweiß	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		Glukose	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		Bilirubin gesamt	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		Bilirubin direkt	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		GOT	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		GPT	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		Gamma-GT	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		Alpha-Amylase	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		Lipase	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	1 x vor Therapiebeginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma	1 x vor Therapiebeginn	1
		Fibrinogenbestimmung	1 x vor Therapiebeginn	1
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1 x vor Therapiebeginn, danach 6 x im ersten Halbjahr	7
		Faktor VIII	1 x vor Therapiebeginn	1
		Faktor VIII-assoziiierter Faktor: von Willebrand-Faktor	1 x vor Therapiebeginn	1
		Faktor VIII-assoziiierter Faktor: Ristocetin-Cofaktor-Aktivität	1 x vor Therapiebeginn	1
Clostridium botulinum Toxin Typ A				
Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX®)	Population b)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Best-Supportive-Care				
BSC	Population c)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a) Die zu überprüfenden Werte sind in der Fachinformation nicht aufgeführt, weshalb eine Überprüfung von Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt, GOT, GPT und gamma-GT angenommen wird. b) Die Frequenz der Überprüfung ist nicht festgelegt. Es wird daher von einer quartalsweisen Überprüfung ausgegangen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen auf notwendige Zusatzleistungen durchsucht [1-7; 9]. Leistungen, die sich nicht zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden (bspw. Grundpauschalen), wurden nicht berücksichtigt.

Für Fremanezumab, Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A und Best-Supportive-Care wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert.

Propranolol:

Gemäß Fachinformation von Dociton® sollte aufgrund der Gefahr schwerer Leberschäden eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte durchgeführt werden. Die zu überprüfenden Werte sind in der Fachinformation nicht aufgeführt, weshalb für das vorliegende Dossier eine Überprüfung von Bilirubin, GOT, GPT und gamma-GT angenommen wird [7].

Topiramat:

Gemäß Fachinformation von Topiramat®-Janssen ist bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Therapiebeginn einmalig ein Schwangerschaftstest durchzuführen [6].

Valproinsäure:

Gemäß Fachinformation von Valpro beta® chrono ist eine Überwachung der Leberfunktion auf eine Hepatoxizität sowie weitere Laborkontrollen bei den Arztbesuchen durchzuführen. Die Überwachung der Leberfunktion sieht eingangs eine ausführliche klinische Untersuchung sowie die laborchemische Bestimmung des Blutbildes mit Bestimmung von Thrombozyten, Bilirubin, GOT, GPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase, Blutzucker, Gesamteiweiß, INR, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assoziierten Faktoren vor [3]. Als Faktor VIII-assoziierte Faktoren werden der von Willebrand-Faktor und die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität zur Bestimmung der zusätzlichen GKV-Leistungen herangezogen. Im ersten Halbjahr der Behandlung sind zudem monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter durchzuführen. Die zu bestimmenden Werte bei den monatlichen Kontrollen sind nicht näher bestimmt, sodass von einer regelmäßigen Überprüfung des Blutbildes mit Bestimmung von Thrombozyten, Bilirubin, GOT, GPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase, Blutzucker und Gesamteiweiß ausgegangen wird. Zudem sind regelmäßige Telefon- und Arztkontakte vorgesehen, die bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen jedoch nicht weiter betrachtet werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Überprüfung der Leberwerte:</u>	
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 €
Bilirubin direkt (GOP 32059)	0,40 €
GOT (GOP 32069)	0,25 €
GPT (GOP 32070)	0,25 €
Gamma-GT (GOP 32071)	0,25 €
Gesamt je Untersuchung	Summe: 1,40 €
Schwangerschaftsnachweis (GOP 32132), je Untersuchung	1,30 €
Gesamteiweiß (GOP 32056), je Untersuchung	0,25 €
Glukose (GOP 32057), je Untersuchung	0,25 €
Bilirubin gesamt (GOP 32058), je Untersuchung	0,25 €
Bilirubin direkt (GOP 32059), je Untersuchung	0,40 €
GOT (GOP 32069), je Untersuchung	0,25 €
GPT (GOP 32070), je Untersuchung	0,25 €
Gamma-GT (GOP 32071), je Untersuchung	0,25 €
Alpha-Amylase (GOP 32072), je Untersuchung	0,40 €
Lipase (GOP 32073), je Untersuchung	0,40 €
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (GOP 32112), je Untersuchung	0,60 € ^{a)}
Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma (GOP 32113), je Untersuchung	0,60 € ^{a)}
Fibrinogenbestimmung (GOP 32116), je Untersuchung	0,75 € ^{a)}
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (GOP 32122)	1,10 €
Faktor VIII (GOP 32216), je Faktor	24,30 €
Faktor VIII-assoziiierter Faktor: von Willebrand-Faktor (GOP 32227), je Faktor	20,70 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Faktor VIII-assoziiierter Faktor: Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (GOP 32227), je Faktor	20,70 €
^{a)} Gemäß EBM-Katalog beträgt der Höchstwert der Untersuchungen 32110 bis 32116 1,55 €, sodass im Folgenden mit diesem Betrag gerechnet wird [15]. GOP: Gebührenordnungsposition	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden wie bei Tabelle 3-19 beschrieben anhand der Fachinformationen identifiziert und anschließend den Gebührenordnungspositionen des EBM-Katalogs des 2. Quartals 2019 zugeordnet [15]. Die Kosten pro Leistung entsprechen dem Wert der jeweiligen Gebührenordnungsposition. Gemäß EBM-Katalog beträgt der Höchstwert der Untersuchungen 32110 bis 32116 1,55 €, sodass die Kosten der GOP 32112, 32113 und 32116 auf diesen Betrag begrenzt worden sind.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fremanezumab (AJOVY®)	Population a), b) und c)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Propranolol				
Propranolol (z. B. Dociton®)	Population a)	Überprüfung der Leberwerte ^{a)} (Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt, GOT, GPT, gamma-GT)	5,60 €	35.946.680,00 € – 37.981.395,20 €
Topiramat				
Topiramat (z. B. Topiramat® - Janssen)	Population a) (Nur für Frauen im gebärfähigen Alter)	Schwangerschaftsnachweis	1,30 €	8.344.765,00 € – 8.817.109,60 € ^{b)}
Valproinsäure				
Valproinsäure (Valpro beta chrono®)	Population b)	Gesamteiweiß	1,75 €	49.946,75 € – 52.773,00 €
		Glukose	1,75 €	49.946,75 € – 52.773,00 €
		Bilirubin gesamt	1,75 €	49.946,75 € – 52.773,00 €
		Bilirubin direkt	2,80 €	79.914,80 € – 84.436,80 €
		GOT	1,75 €	49.946,75 € – 52.773,00 €
		GPT	1,75 €	49.946,75 € – 52.773,00 €
		Gamma-GT	1,75 €	49.946,75 € – 52.773,00 €
		Alpha-Amylase	2,80 €	79.914,80 € – 84.436,80 €
		Lipase	2,80 €	79.914,80 € – 84.436,80 €
		Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	Gesamtsumme: 1,55 €	44.238,55 € – 46.741,80 €
		Thromboplastinzeit (TPZ) aus Plasma		
		Fibrinogenbestimmung		
		Vollständiger Blutstatus mittels	7,70 €	219.765,70 € – 232.201,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		automatisierter Verfahren		
		Faktor VIII	24,30 €	693.546,30 € – 732.790,80 €
		Faktor VIII-assoziierter Faktor: von Willebrand-Faktor	20,70 €	590.798,70 € – 624.229,20 €
		Faktor VIII-assoziierter Faktor: Ristocetin-Cofaktor-Aktivität	20,70 €	590.798,70 € – 624.229,20 €
		Gesamt	93,85 €	2.678.572,85 € – 2.830.140,60 €
a) Die zu überprüfenden Werte sind in der Fachinformation nicht aufgeführt, weshalb eine Überprüfung von Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt, GOT, GPT und gamma-GT angenommen wird. b) Für Topiramat ist nur für Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Die vorliegenden Angaben beziehen sich jedoch auf die Gesamtpopulation.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fremanezumab (AJOVY®) 1 x monatlich 225 mg <u>oder</u> 1 x quartalsweise 675 mg	Population a), b) und c)	Arzneimittel: 7.652,32 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 7.652,32 €	Arzneimittel: 49.636.850.203,20 € – 52.446.476.014,40 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 49.636.850.203,20 € – 52.446.476.014,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Metoprolol <u>Metoprololsuccinat</u> : (z. B. Metoprolol-ratiopharm® Succinat) <u>Metoprololtartrat</u> : (z. B. Metoprolol-ratiopharm®)	Population a)	Arzneimittel: 30,57 € – 109,94 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 30,57 € – 109,94 €	Arzneimittel: 196.230.358,50 € – 745.656.176,48 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 196.230.358,50 € – 745.656.176,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Propranolol (z. B. Dociton [®])	Population a)	Arzneimittel: patientenindividuell unterschiedlich Zusätzliche GKV-Kosten: 5,60 € Summe: patientenindividuell unterschiedlich	Arzneimittel: patientenindividuell unterschiedlich Zusätzliche GKV-Kosten: 35.946.680,00 € – 37.981.395,20 € Summe: patientenindividuell unterschiedlich
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis [®])	Population a) (Patienten unter 65 Jahren) ^{b)}	Arzneimittel: 76,83 € – 131,48 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 76,83 € – 131,48 €	Arzneimittel: 493.175.611,50 € – 891.748.900,16 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 493.175.611,50 € – 891.748.900,16 €
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis [®])	Population a) (Patienten über 65 Jahren) ^{b)}	Arzneimittel: 48,71 € – 80,70 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 48,71 € – 80,70 €	Arzneimittel: 312.671.925,50 € – 547.339.034,40 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 312.671.925,50 € – 547.339.034,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Topiramat (z. B. Topiramat®-Janssen)	Population a)	Arzneimittel: 162,83 € – 491,58 € Zusätzliche GKV-Kosten: 1,30 € (Frauen im gebärfähigen Alter) ^{c)} Summe: 164,13 € – 492,88 € (Frauen im gebärfähigen Alter) 162,83 € – 491,58 € (übrige Patienten)	Arzneimittel: 1.045.213.911,50 € – 3.334.088.259,36 € Zusätzliche GKV-Kosten: 8.344.765,00 € – 8.817.109,60 € Summe: 1.053.558.676,50 € – 3.342.905.368,96 €
Amitriptylin (z. B. Amitriptylin-CT)	Population a)	Arzneimittel: 58,11 € – 103,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 58,11 € – 103,00 €	Arzneimittel: 373.010.995,50 € – 698.586.376,00 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 373.010.995,50 € – 698.586.376,00 €
Valproinsäure (Valpro beta chrono®)	Population b)	Arzneimittel: 73,64 € – 220,94 € Zusätzliche GKV-Kosten: 93,85 € Summe: 167,49 € – 314,77 €	Arzneimittel: 2.101.759,24 € – 6.662.063,52 € Zusätzliche GKV-Kosten: 2.678.572,85 € – 2.830.140,60 € Summe: 4.780.332,09 € – 9.492.204,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX [®])	Population b)	Arzneimittel: 3.326,15 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 3.326,15 €	Arzneimittel: 94.931.647,15 € – 100.303.379,40 € Zusätzliche GKV-Kosten: keine Summe: 94.931.647,15 € – 100.303.379,40 €
BSC	Population c)	Bis zu 20.910,63 €	Bis zu 813.820.808,97 € – 1.028.802.996,00 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b) Die Dosierung von Flunarizin unterscheidet sich zwischen Patienten unter und über 65 Jahren. Die vorliegenden Angaben beziehen sich jedoch auf die Gesamtpopulation. c) Frauen im Alter von 15 bis 49 sind gemäß Statistischem Bundesamt als gebärfähig eingestuft [32].			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben zum Verbrauch aus der Tabelle 3-16 und den darunter stehenden Ausführungen sowie aus den Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro aus Tabelle 3-17 miteinander multipliziert, um die Jahrestherapiekosten pro Patient zu berechnen. Es wurden hierbei jeweils die wirtschaftlichsten Packungen berücksichtigt. Die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten wurden aus Tabelle 3-21 entnommen und zu den Arzneimittelkosten hinzuaddiert. Die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt ergeben sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient multipliziert mit den Angaben zur Zielpopulation aus Tabelle 3-11.

Für die Inanspruchnahme von Best-Supportive-Care wird eine näherungsweise Bestimmung der maximalen Behandlungskosten anhand folgender Annahmen vorgenommen, wobei die unter Abschnitt 3.3.3 bestimmten Kosten hierbei zugrunde gelegt werden. Da die Inanspruchnahme des Arztes durch den Patienten nicht auf einen Facharzt beschränkt ist, wird bei der Leistungserbringung davon ausgegangen, dass diese durch unterschiedliche Fachärzte u. a. für Neurologie, Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie erbracht werden. Aus diesem Grund werden Ausschlüsse der Berechnungsfähigkeit im EBM auf Ebene der EBM-Kapitel und somit arzt spezifisch berücksichtigt. Dies betrifft GOP, die im Behandlungsfall nicht zusammen berechnungsfähig sind. Leistungen, die nicht zusammen berechnungsfähig sind, sind hierbei nicht berücksichtigt, weil der Ausschluss auf eine Sitzung begrenzt ist. Derselbe Arzt kann somit bei separaten Sitzungen diese Leistungen erbringen. Leistungen, die keine maximale Abrechnungshäufigkeit aufweisen, werden als einmal im Quartal erbracht angenommen. Dies betrifft die GOP 16220, 21220, 21221, 22221 und 22222. GOP 35110 kann

bis zu dreimal am Tag berechnet werden, weshalb die Häufigkeit dreimal quartalsweise zugrunde gelegt wird. Für die Behandlung in einer Tagesklinik wird von 6 Behandlungswochen à 5 Tagen werden Kosten von 10.252,50 € herangezogen. Darüber hinaus werden für eine stationäre Behandlung (B77Z) Kosten in Höhe von 1.932,01 € und für eine vollstationäre multimodale Schmerztherapie mit mindestens 14 Behandlungstagen (B47A) 5.973,27 € berücksichtigt. Die Kosten pro Patient pro Jahr sind der untenstehenden Tabelle 3-23 zu entnehmen. Insgesamt ergeben sich maximale Kosten in Höhe von 20.910,63 €.

Tabelle 3-23: Kosten von Best-Supportive-Care pro Jahr

GOP/DRG	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	Abrechnungshäufigkeit pro Jahr	Kosten	Kosten pro Jahr
Ambulante Leistungen					
16220	Neurologisches Gespräch, neurologische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung	Je vollendete 10 Minuten	4	9,74 € (90 Punkte)	38,96 €
16230	Zusatzpauschale kontinuierliche Mitbetreuung eines Patienten mit einer Erkrankung des zentralen Nervensystems und/oder des peripheren Nervensystems in der häuslichen und/oder familiären Umgebung	Einmal im Behandlungsfall	4	40,58 € (375 Punkte)	162,32 €
16231	Zusatzpauschale kontinuierliche Mitbetreuung eines Patienten mit einer neurologischen Erkrankung in beschützenden Einrichtungen oder Pflege- und Altenheimen	Einmal im Behandlungsfall	Im Behandlungsfall nicht berechnungsfähig mit GOP 16230	22,62 € (209 Punkte)	Nicht zutreffend

GOP/DRG	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	Abrechnungshäufigkeit pro Jahr	Kosten	Kosten pro Jahr
16233	Zusatzpauschale Mitbetreuung eines Patienten mit einer Erkrankung des zentralen Nervensystems und/oder des peripheren Nervensystems in der häuslichen und/oder familiären Umgebung	Einmal im Behandlungsfall	Im Behandlungsfall nicht berechnungsfähig mit GOP 16230	32,36 € (299 Punkte)	Nicht zutreffend
21220	Psychiatrisches Gespräch, Psychiatrische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung	Je vollendete 10 Minuten	4	14,72 € (136 Punkte)	58,88 €
21221	Psychiatrische Behandlung (Gruppenbehandlung), je Teilnehmer	Je vollendete 40 Minuten	4	14,50 € (134 Punkte)	58,00 €
22220	Psychotherapeutisches Gespräch (Einzelbehandlung)	Je vollendete 10 Minuten, höchstens 15-mal im Behandlungsfall	60	11,69 € (108 Punkte)	701,40 €
22221	Psychosomatisches Gespräch, psychosomatisch-medizinische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung (Einzelbehandlung)	Je vollendete 10 Minuten	4	9,74 € (90 Punkte)	38,96 €
22222	Psychosomatisch-medizinische Behandlung (Gruppenbehandlung)	Je Teilnehmer, je vollendete 40 Minuten	4	8,01 € (74 Punkte)	32,04 €

GOP/DRG	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	Abrechnungshäufigkeit pro Jahr	Kosten	Kosten pro Jahr
23220	Psychotherapeutisches Gespräch als Einzelbehandlung	Je vollendete 10 Minuten, höchstens 15-mal im Behandlungsfall	60	11,69 € (108 Punkte)	701,40 €
30700	Grundpauschale für einen Patienten im Rahmen der Versorgung gemäß der Qualitätssicherungsvereinbarung zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten nach § 135 Abs. 2 SGB V	Einmal im Behandlungsfall	4	34,63 € (320 Punkte)	138,52 €
30701	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 30700	Einmal im Behandlungsfall	4	0,97 € (9 Punkte)	3,88 €
30702	Zusatzpauschale für die schmerztherapeutische Versorgung gemäß der Qualitätssicherungsvereinbarung zur schmerztherapeutischen Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten nach § 135 Abs. 2 SGB V	Einmal im Behandlungsfall	4	53,79 € (497 Punkte)	215,16 €
30704	Zuschlag für die Erbringung der Zusatzpauschale 30702 in schmerztherapeutischen Einrichtungen gemäß Anlage I der Qualitätssicherungsvereinbarung Schmerztherapie und Erfüllung der Voraussetzungen gemäß Präambel Nr. 4 – 6	Einmal im Behandlungsfall	4	32,14 € (297 Punkte)	128,56 €

GOP/DRG	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	Abrechnungshäufigkeit pro Jahr	Kosten	Kosten pro Jahr
30708	Beratung und Erörterung und/oder Abklärung im Rahmen der Schmerztherapie	Je vollendete 10 Minuten	4	12,77 € (118 Punkte)	51,08 €
30712	Anleitung des Patienten zur Selbstanwendung der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS)	Je Sitzung, höchstens 5-mal im Krankheitsfall	5	7,25 € (67 Punkte)	36,25 €
35110	Verbale Intervention bei psychosomatischen Krankheitszuständen	Dauer mindestens 15 Minuten	12	16,45 € (152 Punkte)	197,40 €
35111	Übende Interventionen (Autogenes Training, Relaxationsbehandlung nach Jacobson) als Einzelbehandlung	Dauer mindestens 25 Minuten	4	25,11 € (232 Punkte)	100,44 €
35112	Übende Interventionen (Autogenes Training, Relaxationsbehandlung nach Jacobson) als Gruppenbehandlung bei Erwachsenen	Je Teilnehmer, Dauer mindestens 50 Minuten	4	6,71 € (62 Punkte)	26,84 €
35120	Hypnose	Dauer mindestens 15 Minuten	4	15,69 € (145 Punkte)	62,76 €
–	Tagesklinische Behandlung (Schmerztherapie)	Pro Tag	6 Wochen à 5 Tage	341,75 €	10.252,50 €
–	TENS-Geräte	Kassenindividuell			
Intersektorale Leistungen					
–	Integrierte Versorgung	Kassenindividuell			

GOP/DRG	Bezeichnung der GOP/DRG	Abrechnung	Abrechnungshäufigkeit pro Jahr	Kosten	Kosten pro Jahr
Stationäre Leistungen					
B47A	Multimodale Schmerztherapie bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems, mindestens 14 Behandlungstage	–	1	5.973,27 € ^{b)}	5.973,27 € ^{b)}
B47B	Multimodale Schmerztherapie bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems, weniger als 14 Behandlungstage	–	Vorliegend wird B47A berücksichtigt.	4.168,88 € ^{b)}	Nicht zutreffend
B77Z	Kopfschmerzen	–	1	1.932,01 € ^{b)}	1.932,01 € ^{b)}
Gesamtsumme pro Jahr pro Patient bis zu					20.910,63 €
^{a)} Basierend auf ausgewählten DRG-Entgelttarifen [16-18]. ^{b)} Zur Bestimmung des DRG-Entgeltes wurden die Bewertungsrelationen jeweils mit dem Bundesbasisfallwert 2019 in Höhe von 3.544,97 € multipliziert [27; 31]. DRG: Diagnosis Related Group, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GOP: Gebührenordnungsposition					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die zu erwartenden Versorgungsanteile für AJOVY® hängen von diversen Faktoren ab, unter anderem:

- Patientenpräferenzen
- Marktentwicklung
- Kontraindikationen
- Therapieabbrüche

Patientenpräferenzen

Aufgrund des vorteilhaften Sicherheitsprofils von Fremanezumab ist eine hohe Therapieadhärenz und Behandlungszufriedenheit zu erwarten. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 dargelegt, stellte die Therapieadhärenz einen kritischen Faktor im Zusammenhang mit den aktuell verfügbaren prophylaktischen Migränearzneimitteln dar. Zudem besteht für den Patienten die Möglichkeit, zwischen einer monatlichen und einer quartalsweisen Dosierung zu wählen. Die Sicherheit und Verträglichkeit liegt bei Fremanezumab überwiegend auf Placeboniveau [33]. EM-Patienten wiesen in der HALO-Studie sogar signifikant weniger SUEs auf.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist AJOVY® bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert [8].

Therapieabbrüche

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels können sowohl eine Progression der Erkrankung als auch nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen haben, die jeweils zu einem Therapieabbruch führen. Die in Modul 4A der hier vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten zeigen bei der mITTc-Population in der Studie FOCUS jeweils einen Patienten (jeweils 1 %) mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten

Ereignissen (UE) in den drei Therapiearmen Placebo, monatliche oder vierteljährliche Fremanezumab-Dosierung.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Migräne ist eine chronische Erkrankung, die regelhaft ambulant betreut wird. AJOVY® wird demzufolge überwiegend im ambulanten Bereich angewendet. Der Anteil im stationären Bereich wird als vernachlässigbar angesehen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein konkreter Versorgungsanteil kann nur schwer geschätzt werden kann, daher verzichtet Teva auf eine Bezifferung der Änderung der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Preise des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aus der Lauer-Tab. Stand 01.05.2019, entnommen [12].

Der ICD-10-GM- und OPS-Katalog, jeweils in der Version 2019, sind von der Website des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) abgerufen worden [29; 30].

Die Kosten für ärztliche und psychotherapeutische Leistungen wurden anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Stand 2. Quartal 2019, bestimmt [15].

Der verwendete DRG-Grouper der DRG-Research-Group wurde von der Website des Universitätsklinikum Münster abgerufen [28].

Den DRG-Fallpauschalen und ihren Bewertungsrelationen liegt der DRG-Fallpauschalenkatalog 2019 zugrunde. Der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2019 ist der Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 des Gesetzes über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (KHEntgG) für den Vereinbarungszeitraum 2019 entnommen [27; 31].

Die Kosten der krankenhausindividuellen tagesbezogenen Entgelte für die Schmerztherapie in einer Tagesklinik wurden anhand einer per Handsuche identifizierten Auswahl öffentlich einsehbarer Entgelttarife der Charité Berlin, des Klinikums Nürnberg sowie des Universitätsklinikums Erlangen bestimmt [16-18].

Für die Dauer einer tagesklinischen Behandlung wurden Webseiten verschiedener Schmerzkliniken auf Angaben zur Dauer durchsucht [20-26].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. acis Arzneimittel GmbH 2018. Fachinformation Flunarizin acis® - Stand: Januar 2018.
2. AbZ-Pharma GmbH 2017. Fachinformation Amitriptylin-CT Tabletten - Stand: Juli 2018
3. betapharm Arzneimittel GmbH 2016. Fachinformation Valpro beta chrono 500 mg Retardtabletten - Stand: Juni 2016.
4. ratiopharm GmbH 2013. Fachinformation Metoprolol-ratiopharm® Succinat 23,75 mg/47,5 mg/95 mg/190 mg Retardtabletten - Stand: Oktober 2013.
5. ratiopharm GmbH 2015. Fachinformation Metoprolol-ratiopharm® - Stand: April 2015.
6. Janssen-Cilag GmbH 2017. Fachinformation Topiramat®-Janssen 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten - Stand: Dezember 2017.
7. mibe GmbH Arzneimittel 2018. Fachinformation Dociton® 10/40/80 mg Filmtabletten - Stand: Januar 2018.

8. Teva GmbH 2019. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze - Stand: März 2019.
9. Allergan 2018. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten - Stand: Oktober 2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use).
11. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2019. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information,.
12. Lauer-Fischer GmbH 2019. Lauer-Taxe.
13. Diener H.-C., G. C., Kropp P. et al., 2018. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Therapie der Migräne-attacke und Prophylaxe der Migräne* [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien [Zugriff am 10.05.2019].
14. Kropp, P., Meyer, B., Dresler, T., Fritsche, G., Gaul, C., Niederberger, U., Förderreuther, S., Malzacher, V., Jürgens, T., Marziniak, M. & Straube, A. 2016. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde*, 35, 502-15.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2019.
16. Charité – Universitätsmedizin Berlin 2019. DRG-Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Pflegekostentarif im Anwendungsbereich der BPflV sowie Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG / §14 BPflV. https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf.
17. Klinikum Nürnberg 2019. Entgelttarif des Klinikum Nürnberg und Unterrichtung der Patienten gemäß § 8 KHEntgG bzw. § 8 Abs. 6 BPflV. https://www.klinikum-nuernberg.de/DE/ueber_uns/Fachabteilungen_KN/zd/patienten/Dokumente/Entgelttarif/2019/Entgelttarif_01_01_2019.pdf.
18. Universitätsklinikum Erlangen 2019. Fb-72-66 DRG-Entgelttarif und Pflegekostentarif 2019. https://www.uk-erlangen.de/fileadmin/dateien/patienten/patienten_az/Pflegekostentarif_DRG.pdf.
19. GKV-Spitzenverband 2019. Hilfsmittelverzeichnis. https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/HimiWeb/hmvAnzeigen_input.action#.

20. Klinikum Landsberg 2019. Schmerzzentrum: Ambulanz und Tagesklinik. <https://www.klinikum-landsberg.de/fachbereiche/schmerzzentrum/index.php>.
21. Tagesklinik Bamberg 2019. Information zur Tagesklinik für Schmerztherapie. <https://www.sozialstiftung-bamberg.de/klinikum-bamberg/kliniken-und-experten/tagesklinik-fuer-schmerztherapie/>.
22. Klinikum St. Georg Leipzig 2019. Information zum Schmerzzentrum. <https://www.sanktgeorg.de/medizinische-bereiche/zentren-institute/schmerzzentrum-leipzig-schmerzen-bekaempfen.html>.
23. Klinikum Südstadt Rostock 2019. Informationsseite zur Tagesklinik für Schmerztherapie. <https://www.kliniksued-rostock.de/kliniken-abteilungen/kliniken/klinik-fuer-anaesthesiologie-und-intensivmedizin/schmerztherapie/tagesklinik-fuer-schmerztherapie.html?headercache=0>.
24. KEH Berlin Schmerz-Tagesklinik 2014. Informationen Schmerz-Tagesklinik. https://www.keh-berlin.de/assets/files/KEH_FB_STK_2014.pdf.
25. Westdeutsches Kopfschmerzzentrum & Universitätsklinikum Essen 2019. Patienteninformationen Migräne. <https://www.uk-essen.de/wkz/patienteninfos/erkrankungen/migraene/>.
26. Schmerzklinik Landshut 2019. Tagesklinik für Schmerztherapie. Patientenflyer. https://www.klinikum-landshut.de/fileadmin/pdfs/Flyer/Flyer_Tagesklinik_fuer_Schmerztherapie_Klinikum_Landshut.pdf.
27. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2018. Fallpauschalen-Katalog 2019.
28. DRG Research Group & Universitätsklinikum Münster 2019. DRG-Webgrouper 2019. http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=107.
29. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 2019, 10. Revision - German Modification.
30. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. Operationen- und Prozedurenschlüssel Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS) Version 2019. Band 1: Systematisches Verzeichnis.
31. GKV-Spitzenverband 2019. Bundesbasisfallwert (BBFW) 2019. <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>.

32. Statistisches Bundesamt 2019. Definition Gebärfähiges Alter. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Glossar/GebaerfaehigesAlter.html>.
33. European Medicines Agency 2019. Assessment report Ajovy.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Fremanezumab (AJOVY®) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation) [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Migräne eingeleitet werden.

Dosierung

Die Behandlung ist für Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Fremanezumab vorgesehen.

Es stehen zwei Dosierungsoptionen zur Verfügung:

- 225 mg einmal monatlich (monatliche Dosierung) oder
- 675 mg alle drei Monate (vierteljährliche Dosierung)

Bei einem Wechsel des Dosierungsplans sollte die erste Dosis des neuen Plans am nächsten geplanten Verabreichungstermin des vorherigen Dosierungsplans verabreicht werden.

Bei Einleitung der Behandlung mit Fremanezumab kann die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprävention begleitend fortgeführt werden, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Der Nutzen der Behandlung ist innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn zu bewerten. Jede weitere Entscheidung bezüglich einer Fortführung der Behandlung ist für jeden Patienten individuell abzuwägen. Es wird empfohlen, die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Behandlung danach regelmäßig zu beurteilen.

Ausgelassene Dosis

Wird eine Injektion mit Fremanezumab am geplanten Termin versäumt, sollte die Verabreichung so bald wie möglich mit der angezeigten Dosis gemäß dem verordneten Dosierungsplan wieder aufgenommen werden. Es darf keine doppelte Dosis verabreicht werden, um eine ausgelassene Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Fremanezumab bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AJOVY® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

AJOVY® ist ausschließlich für die subkutane Anwendung vorgesehen und darf nicht intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Mögliche Injektionsstellen für AJOVY® sind Bereiche des Abdomens, des Oberschenkels oder der Oberarme, die nicht empfindlich, gerötet oder verhärtet sind und keine Hämatome aufweisen. Werden mehrere Injektionen verabreicht, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden.

Patienten können sich das Arzneimittel selbst injizieren, nachdem sie von medizinischem Fachpersonal in der subkutanen Selbstinjektion angeleitet wurden. Weitere Anweisungen zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig zu dokumentieren.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen unter Fremanezumab wurden für weniger als 1 % der Patienten in klinischen Studien berichtet. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion ist ein Abbruch der Verabreichung von Fremanezumab in Erwägung zu ziehen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten mit bestimmten schweren kardiovaskulären Erkrankungen waren von einer Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Für diese Patientengruppe liegen keine Sicherheitsdaten vor.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen klinischen Studien mit AJOVY® zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der Eigenschaften von Fremanezumab werden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erwartet. Darüber hinaus ergab sich durch die begleitende Anwendung von Migräne-Akutbehandlungen (insbesondere Analgetika, Ergotaminderivate und Triptane) und präventiven Migränemedikamenten während der klinischen Studien keine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik von Fremanezumab.

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von AJOVY® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte die Anwendung von AJOVY® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fremanezumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Entbindung in die Muttermilch übergeht, sehr bald jedoch auf niedrige Konzentrationen absinkt. In diesem kurzen Zeitraum kann daher ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Im Anschluss daran sollte eine Anwendung von Fremanezumab während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, falls diese klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Die vorliegenden präklinischen Daten weisen nicht auf eine Wirkung auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AJOVY® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt wurden in Zulassungsstudien über 2.500 Patienten (mehr als 1.900 Patientenjahre) mit AJOVY® behandelt. Über 1.400 Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten behandelt.

Häufig berichtete Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen [24 %], Verhärtung [17 %], Erythem [16 %] und Juckreiz [2 %]).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen sind gemäß der MedDRA-Systemorganklassifizierung aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit eingestuft, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt sind. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge des Schweregrads dargestellt. Die Häufigkeitskategorien basieren auf folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während des klinischen Entwicklungsprogramms von AJOVY® beobachtet (Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle
		Verhärtung an der Injektionsstelle
		Erythem an der Injektionsstelle
	Häufig	Juckreiz an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Ausschlag an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Reaktionen an der Injektionsstelle*

Die am häufigsten beobachteten lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren Schmerzen, Verhärtung und Erythem. Alle lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehender Art und vorwiegend schwach bis mäßig ausgeprägt. Schmerzen, Verhärtung und Erythem wurden meist unmittelbar nach der Injektion beobachtet, während Juckreiz und Ausschlag im Median nach 24 bzw. 48 Stunden auftraten. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle klangen (meist innerhalb weniger Stunden oder Tage) ab. Im Allgemeinen erforderten die Reaktionen an der Injektionsstelle kein Absetzen des Arzneimittels.

Immunogenität

In placebokontrollierten Studien entwickelten 0,4 % der mit Fremanezumab behandelten Patienten (6 von 1.701) Anti-Drug-Antikörper (ADA). Die Antikörperantworten wiesen einen niedrigen Titer auf. Einer dieser 6 Patienten entwickelte neutralisierende Antikörper. Bisher haben 1.494 Patienten die 12-monatige Behandlung mit Fremanezumab innerhalb der noch laufenden Langzeitstudie 3 abgeschlossen. ADA wurden bei 2 % der Patienten (38 von 1.888) nachgewiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fremanezumab wurden von der ADA-Entwicklung nicht beeinträchtigt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden bis zu 2.000 mg intravenös ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf alle Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und gegebenenfalls eine geeignete symptomatische Behandlung zu verabreichen.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Fertigspritze(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

AJOVY® kann ungekühlt bis zu 24 Stunden bei einer Temperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden. Wird AJOVY® länger als 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt, muss es entsorgt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gebrauchsanweisung

Die ausführliche Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage ist Schritt für Schritt sorgfältig zu befolgen.

Die Fertigspritze ist ausschließlich für den Einmalgebrauch vorgesehen.

AJOVY® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung wolkig oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

AJOVY® darf nicht verwendet werden, nachdem die Lösung gefroren war.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IIb des EPAR finden sich folgenden Angaben zu den „Bedingungen der Genehmigung für die Abgabe und den Gebrauch“ [2]:

Arzneimittel unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen [2].

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen entstammen dem EPAR [3].

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtiges identifiziertes Risiko		
Keines	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Wichtiges potentiell Risiko		
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.3 und 4.4 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - Arzneimittel unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung	Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: - Spezifischer Fragebogen zur Nachverfolgung von Überempfindlichkeitsreaktionen
Ungünstige kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, transienten ischämischen Attacken, instabiler Angina und Hypertonie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.4 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - Arzneimittel unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung	Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: - Spezifischer Fragebogen zur Nachverfolgung von kardiovaskulären Ereignissen Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: - Langzeit-Beobachtungsstudie zur Auswertung der Sicherheit, einschließlich der kardiovaskulären Sicherheit, von Fremanezumab bei Migräne-Patienten in der klinischen Praxis Fälligkeitsdatum des finalen Studienberichts: 12 Monate nach Ende der Datensammlung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Fehlende Information		
Langzeit-Sicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Arzneimittel unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung	Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: - Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie zur Auswertung der Langzeit-Sicherheit, - Verträglichkeit und -Wirksamkeit der subkutanen Verabreichung von TEV-48125 zur Migräneprophylaxe (Studiennummer TV48125-CNS-30051) Fälligkeitsdatum des finalen Studienberichts: 30.09.2019 - Langzeit-Beobachtungsstudie zur Auswertung der Sicherheit, einschließlich der kardiovaskulären Sicherheit, von Fremanezumab bei Migräne-Patienten in der klinischen Praxis Fälligkeitsdatum des finalen Studienberichts: 12 Monate nach Ende der Datensammlung
Anwendung bei schwangeren Frauen (einschließlich diejenigen mit einem Risiko für Präeklampsie)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitt 4.6 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2 - Arzneimittel unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung	Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: - Fragebogen zur Nachverfolgung von Schwangerschaften: „Standard Form for Initial and FU Post Marketing Pregnancy Report“ Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: - Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung zur Bewertung von Schwangerschaftsausgängen bei mit Fremanezumab behandelten Patientinnen Fälligkeitsdatum des finalen Studienberichts: 12 Monate nach Ende der Datensammlung

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen [3].

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von AJOVY® benannten hinausgehen, bekannt [1; 3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen [1; 3].

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation sowie Anhang IIb des EPARs und der EPAR selbst herangezogen [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Teva GmbH 2019. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze - Stand: März 2019.
2. European Medicines Agency 2019. EPAR Annex IIb
3. European Medicines Agency 2019. Assessment report Ajovy.