

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eptinezumab (VYEPTI®)

Lundbeck GmbH

Modul 3A

Migräneprophylaxe

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

Stand: 24.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Begleitsymptome der Migräne und deren Häufigkeit (nach [9]).....	14
Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien für Migräne ohne Aura nach ICHD-3 Abschnitt 1.1 [2]	15
Tabelle 3-3: Diagnostische Kriterien für Migräne mit Aura nach ICHD-3 Abschnitt 1.2 [2]).....	16
Tabelle 3-4: Einteilung der Migräne nach ICHD-3-Klassifikation [2]	16
Tabelle 3-5: ICD-10-Klassifizierung der Migräne [13]	17
Tabelle 3-6: Komorbiditäten der Migräne (nach [11]).....	19
Tabelle 3-7: ICHD-3-Klassifikation des MOH [2]	19
Tabelle 3-8: Zugelassene Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe (zugelassenes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation)	22
Tabelle 3-9: Kontraindikationen der konventionellen Migräneprophylaktika.....	24
Tabelle 3-10: Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen der konventionellen Migräneprophylaktika entsprechend der jeweiligen Fachinformation.....	25
Tabelle 3-11: Nachteile der konventionellen Migräneprophylaxe (Zusammenfassung nach [9]).....	26
Tabelle 3-12: RKI- und Kassendaten zur 12-Monatsprävalenz in Deutschland.....	30
Tabelle 3-13: Erwartete Änderung der Migränerprävalenz in den nächsten 5 Jahren (Patienten mit Migränerdiagnose)	32
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-15: Schätzung der GKV-Zielpopulation (Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat) in den Dossiers zu Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab [63, 90, 92]	35
Tabelle 3-16: Größe der GKV-Zielpopulation in vorangegangenen G-BA-Beschlüssen von 2019 [77-79].....	36
Tabelle 3-17: Größe der GKV-Zielpopulation für die Populationen a und b (Schätzung von 2019 und 2021).....	37
Tabelle 3-18: Größe der GKV-Zielpopulation für die Nutzenbewertung von Eptinezumab...	39
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	71
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	72
Tabelle 3-28: Zusammenfassung von Sicherheitsbedenken	85
Tabelle 3-29: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	85
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: 12-Monatsprävalenz von Migräne nach Alter pro 100.000 TK-Versicherte im Jahr 2018 [7]	31
Abbildung 3-2: Anstieg der Migräneprävalenz bei TK-Versicherten von 2016 bis 2018 [7] .	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICHD	<i>International classification of headache disorders</i> (Internationale Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen)
IHS	<i>International Headache Society</i> (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
MAO	Monoaminoxidase
MOH	<i>Medication Overuse Headache</i> (Medikamentenübergebrauchskopfschmerz)
P.z.H.e.Inj.-L	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
RKI	Robert Koch Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TK	Techniker Krankenkasse

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Vergleichstherapie für die Bewertung von Eptinezumab im Anwendungsgebiet A („Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“ [1]) ist:

- a) Erwachsene Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie (Fragestellung a)

b) Erwachsene Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen¹

- Erenumab oder Galcanezumab oder Fremanezumab (Fragestellung b1)
- Best Supportive Care (Fragestellung b2)

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 28.10.2020 hat ein virtuelles Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des gemeinsamen Bundesausschusses stattgefunden (Vorgangsnummer 2020-B-231) [2]. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde die in Abschnitt 3.1.1 genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellungen a und b1) festgelegt. Von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht abgewichen. Es wird mit dem Vergleich gegenüber Best Supportive Care (BSC) jedoch eine zusätzliche Fragestellung (Fragestellung b2) definiert, um eine einheitliche Bewertung von Wirkstoffen derselben Wirkstoffklasse zu gewährleisten. Dies wird im Folgenden begründet.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde für Eptinezumab für die Bewertung im genannten Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

„a) Erwachsene Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

¹ Patienten kommen für eine konventionelle Migränetherapie (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) nicht in Frage, wenn sie darauf nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen [2]. Die Population entspricht der Festlegung des G-BA (s. Abschnitt 3.1.2), der Wortlaut ist aus Gründen der besseren Lesbarkeit verkürzt.

b) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab“ [2].

Die vom G-BA für Eptinezumab festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie weicht von der Vorgabe ab, dass für Wirkstoffe derselben Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten (§ 6 Abs. 3 der AM-NutzenV [3], sowie § 6 Abs. 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA [4]). Eptinezumab gehört zur Wirkstoffklasse der CGRP-Antagonisten (ATC N02CD [5]) und ist der nunmehr vierte Vertreter dieser Wirkstoffklasse, der in Deutschland verfügbar ist. Zuvor sind bereits die Wirkstoffe Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab zugelassen worden und haben die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchlaufen. In diesen Verfahren (D-407, D-455 und D-460 [6-11]) hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind:

Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

Valproinsäure² oder Clostridium botulinum Toxin Typ A³

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A⁴) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

Best Supportive Care (BSC)

Für die aktuelle Bewertung von Eptinezumab hat der G-BA die Populationen a und b in eine Population (nun Population a) zusammengefasst. Maßgeblicher Grund für diese Anpassung ist

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

³ Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

⁴ Im Folgenden aus Gründen der besseren Lesbarkeit als „Botulinumtoxin A“ bezeichnet.

die Änderung der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label-Use), wonach Valproinsäure als Behandlungsoption für die Zielpopulation nicht mehr in Frage kommt. Valproinsäure wird demnach nur noch erstattet, wenn alle zugelassenen Therapieoptionen inklusive der CGRP-Antagonisten ausgeschöpft sind [12, 13]. Die als „Patientenpopulation b“ neu bestimmte Patientenpopulation entspricht nach Angaben des G-BA der vormals „Patientenpopulation c“ benannten Patientenpopulation [2]. Hierbei handelt es sich um Patienten, bei denen die lange in der Versorgung etablierten Wirkstoffe („konventionelle Therapie“) nicht wirksam waren, die diese nicht vertragen haben oder nicht dafür geeignet sind. Für diese Patientenpopulation hat der G-BA sowohl für Erenumab als auch für Galcanezumab und Fremanezumab einen beträchtlichen Zusatznutzen vergeben [6-8]. Aufgrund dieses Nutzenbewertungsergebnisses sieht der G-BA für diese Patientenpopulation eine Änderung des Standes der medizinischen Erkenntnisse und CGRP-Antagonisten als den neuen therapeutischen Standard an. Folglich wurde nicht mehr Best Supportive Care, sondern die CGRP-Antagonisten als neue zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die CGRP-Antagonisten, zu denen auch Eptinezumab gehört, stellen auch nach Auffassung von Lundbeck eine wertvolle neue Therapieoption mit entsprechendem Zusatznutzen dar, die Argumentation des G-BA wird folglich als schlüssig eingestuft und der Festlegung des G-BA grundsätzlich gefolgt. Trotz dieses Konsenses ist für Population b nach Auffassung von Lundbeck jedoch eine zusätzliche Bewertung von Eptinezumab gegenüber der vorherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC angezeigt. Das Studienprogramm zu Eptinezumab belegt das gute Nutzen-Risiko-Profil dieser Substanz: Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit anderen Migräneprophylaktika [14], die Verträglichkeit ist gut und die niedrige Applikationsfrequenz hat das Potenzial, die Therapieadhärenz zu verbessern⁵ [15]. Mit der Studie DELIVER liegt zusätzlich eine Eptinezumab-Studie vor, die explizit Patienten einschließt, bei denen die Therapie mit 2 – 4 konventionellen Migräneprophylaktika nicht erfolgreich war [16]. Diese Studie entspricht in Fragestellung und Design weitestgehend den Studien LIBERTY und FOCUS⁶ [18, 19], auf denen sich der Zusatznutzen von Erenumab beziehungsweise Fremanezumab begründet [9, 11]. Entsprechend des Grundprinzips einer einheitlichen Bewertung von Wirkstoffen im selben Anwendungsgebiet ist gerade in diesem Fall, wo es sich sowohl um dieselbe Wirkstoffklasse handelt als auch vergleichbare Studien vorliegen, nicht nur für die Nutzenbewertung, sondern auch für behandelnde Ärzte der Vergleich von Eptinezumab gegenüber BSC von Interesse, damit auf Basis der Daten eine rationale und faire Behandlungsentscheidung getroffen werden kann.

Lundbeck definiert als Konsequenz für Patientenpopulation b zwei Teilfragestellungen (Abschnitt 3.1.1), die sowohl die aktuell vom G-BA festgelegte zweckmäßige

⁵ FDA (Food and Drug Administration): „The efficacy is similar to other products that have been approved for preventive treatment of migraine. It is very well tolerated and is only administered once every 3 months which may improve compliance over treatments that need to be taken daily or monthly“ [15].

⁶ Sowie der Galcanezumab-Studie CONQUER [17], für die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung von Galcanezumab jedoch noch keine Daten vorlagen. LIBERTY unterscheidet sich von den Studien FOCUS und CONQUER in der Hinsicht, dass nur Patienten mit episodischer Migräne (EM) eingeschlossen wurden.

Vergleichstherapie (Vergleich gegen Erenumab, Galcanezumab oder Fremanezumab) abbilden als auch eine einheitliche Bewertung (Vergleich gegenüber BSC) gewährleisten.

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 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 4. 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 Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf den allgemeinen Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA, dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses, sowie den Festlegungen in abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren im selben Anwendungsgebiet bei Wirkstoffen derselben Wirkstoffklasse.

Grundlage für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das Anwendungsgebiet, für das das zu bewertende Arzneimittel (Eptinezumab) zugelassen ist. Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation zu Eptinezumab entnommen.

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. Lundbeck (2022): Fachinformation zu Eptinezumab (VYEPTI), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Stand: Juli 2022]. [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2020-B-231) [VERTRAULICH].

3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf.
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2022): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.pdf?blob=publicationFile>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Teil A Ziffer V, Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter, Aktualisierung. [Zugriff: 15.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6710/2020-03-20_AM-RL-VI_Valproinsaure-Migraeneprophylaxe.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung des Beschlusses vom 20. März 2020 zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Teil A Ziffer V, Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter, Aktualisierung. [Zugriff: 15.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4362/2020-07-02_AM-RL-VI_Aenderungsberschluss-Valproinsaure-Migraeneprophylaxe.pdf.
14. European Medicines Agency (EMA) (2022): European Public Assessment Report (EPAR) zu Vyepti (Eptinezumab). [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyepti-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. Food and Drug Administration (FDA) (2020): CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH; CLINICAL REVIEW; Eptinezumab. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761119Orig1s000MedR.pdf.
16. Lundbeck (2020): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Prevention of Migraine in Patients That Are Not Helped by Previous Preventive Treatments (DELIVER); clinicaltrials.gov. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04418765?term=eptinezumab+DELIVER&draw=2&rank=1>.
17. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. (2020): Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*; 19(10):814-25.
18. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. (2019): Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet (London, England)*; 394(10203):1030-40.
19. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. (2018): Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*; 392(10161):2280-7.

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.

3.2.1.1 Allgemeine Beschreibung der Erkrankung und Symptome

Migräne ist eine neurologische Erkrankung mit einem erheblichen Einfluss auf die Funktionalität und Lebensqualität der betroffenen Patienten [1-6]. Migräne tritt bei Frauen ca. 2-3 mal häufiger auf als bei Männern [3-9], der Erkrankungsgipfel liegt in einem Alter zwischen 20 und 50 Jahren [8, 9]. Das maßgebliche Symptom der Migräne sind Kopfschmerzen, die zumeist halbseitig auftreten, bei ca. einem Drittel der Patienten jedoch auch den gesamten Kopfbereich betreffen können [9]. Die Kopfschmerzen haben einen pochenden-pulsierenden Charakter, die Intensität der Schmerzen nimmt in der Regel bei körperlicher Betätigung zu [9-12]. Oft kündigen sich die Kopfschmerzen durch prodromale Symptome mehrere Stunden vor der eigentlichen Attacke an (s. Abschnitt 3.2.1.4). Neben den Kopfschmerzen treten weitere Begleitsymptome, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit auf (Tabelle 3-1) [6, 9]. Eine Migräneattacke dauert unbehandelt in der Regel zwischen 4 und 72 Stunden [9-11].

Tabelle 3-1: Begleitsymptome der Migräne und deren Häufigkeit (nach [9])

Begleitsymptom	Häufigkeit
Appetitlosigkeit	Fast immer
Übelkeit	80 %
Erbrechen	40 – 50 %
Lichtscheu (Photophobie)	60 %
Lärmempfindlichkeit (Phonophobie)	50 %
Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen	10 %
Leichtes Augentränen (als Zeichen der Parasympathikusaktivierung)	bis zu 82 %

3.2.1.2 Diagnose

Die Diagnose der Migräne erfolgt nach den Diagnosekriterien, die von der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS, *International Headache Society*) festgelegt und veröffentlicht

werden. Die aktuell gültige Fassung dieser „Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzerkrankungen“ ist die 3. Auflage (ICHD-3, *international classification of headache diseases*) [2, 10]. Migräne gehört gemeinsam mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp und trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen zu den primären Kopfschmerzerkrankungen, d. h. der Kopfschmerz stellt eine eigenständige Erkrankung dar und ist nicht auf eine andere Störung zurückzuführen oder eine Folge derselben (Abgrenzung zu sekundären Kopfschmerzerkrankungen) [2]. Treten migräneartige Kopfschmerzen in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung auf, die als Ursache der Kopfschmerzen angesehen werden kann, so soll der Kopfschmerz auch im ICD-10 als sekundärer Kopfschmerz und nicht als Migräne kodiert werden [13].

Sowohl in der ICHD-3- als auch in der ICD-10-Klassifizierung wird zwischen Migräne ohne (Abschnitt 1.1 bzw. G43.0) und Migräne mit Aura (Abschnitt 1.2 bzw. G43.1) unterschieden (Tabelle 3-2 bis Tabelle 3-5). Die Aura ist ein neurologischer Symptomkomplex, der bei ca. einem Drittel der Migränepatienten auftritt [5], bei 90 % der davon betroffenen Patienten ist die Aura visuell [2, 5]. Die visuelle Störung beginnt in der Regel als flimmerndes Skotom und einer Wahrnehmung gezackter Strukturen (Fortifikationen), die sich C-förmig ausbreiten [14]. Sowohl bei der Migräne mit als auch bei der Migräne ohne Aura können schon bis zu 72 Stunden vor den eigentlichen Attacken Frühzeichen (Prodrome) wie z. B. Stimmungstief, Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Nackensteifheit, Licht- und/oder Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit, Blässe, Gähnen oder verschwommenes Sehen auftreten [5, 8].

Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien für Migräne ohne Aura nach ICHD-3 Abschnitt 1.1 [2]

Diagnose für Migräne ohne Aura (ICHD-3)		
A	Mindestens 5 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:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Einseitige Lokalisation 2. Pulsierender Charakter 3. Mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Aktivitäten oder Vermeidungsverhalten
D	Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie
E	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose	

Tabelle 3-3: Diagnostische Kriterien für Migräne mit Aura nach ICHD-3 Abschnitt 1.2 [2])

Diagnose für Migräne mit Aura (ICHD-3)	
A	Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen
B	Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen <ol style="list-style-type: none"> 1. Visuell 2. Sensorisch 3. Sprechen und/oder Sprache 4. Motorisch 5. Hirnstamm 6. Retinal
C	Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt: <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 Symptom entwickelt sich über ≥ 5 Minuten 2. Zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf 3. Jedes Symptom der Aura hält 5 – 60 Minuten an 4. Mindestens ein Aurasymptom ist einseitig 5. Mindestens ein Aurasymptom ist positiv (Positivsymptome sind Flimmerwahrnehmungen sowie nadelstichartige Parästhesien) 6. Die Aura wird entweder von Kopfschmerz begleitet oder der Kopfschmerz folgt innerhalb eines Zeitraums von 60 Minuten
D	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Unabhängig davon, ob die Migräne mit einer Aura einhergeht oder nicht, grenzt die ICHD-3-Klassifikation in Abschnitt 1.3 die chronische Migräne ab. Diese wird wie folgt definiert: „Kopfschmerz, der über mehr als 3 Monate an 15 oder mehr Tagen/Monat auftritt und der an mindestens 8 Tagen/Monate die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweist“ [2].

Tabelle 3-4: Einteilung der Migräne nach ICHD-3-Klassifikation [2]

Abschnitt	Bezeichnung
1.1	Migräne ohne Aura
1.2	Migräne mit Aura
1.2.1	Migräne mit typischer Aura
1.2.2	Migräne mit Hirnstammaura
1.2.3	Hemiplegische Migräne
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
1.6.2	Gutartiger paroxysmaler Schwindel
1.6.3	Gutartiger paroxysmaler Tortikollis

Tabelle 3-5: ICD-10-Klassifizierung der Migräne [13]

Code	Bezeichnung
G43.0	Migräne ohne Aura (Gewöhnliche Migräne)
G43.1	Migräne mit Aura (Klassische Migräne)
G43.2	Status migraenosus
G43.3	Komplizierte Migräne
G43.8	Sonstige Migräne
G43.9	Migräne, nicht näher bezeichnet

3.2.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Die Migräne ist eine neurologische Erkrankung [5, 15]. Die Bandbreite der auftretenden Symptome ist ein Indikator dafür, dass es sich bei der Migräne um ein neurologisches Syndrom handelt, an dessen Entstehung verschiedene Gehirnareale und neuronale Netzwerke beteiligt sind [8]. Die Pathophysiologie der Migräne ist entsprechend komplex und derzeit noch unvollständig verstanden, eine wesentliche Beteiligung des trigeminovaskulären Systems gilt jedoch als gesichert [6, 7, 15-18]. Bei Migränepatienten führt während einer Migräneattacke das Zusammenspiel von internen und externen Stimuli (Migräneauslöser) zur Aktivierung des trigeminovaskulären Systems [19]. Afferente Fasern der aktivierten Trigeminusneuronen innervieren Hirnhäute, intrakranielle Blutgefäße und Strukturen im zentralen Nervensystem [6, 17, 20]. Durch die Aktivierung dieser Neuronen werden im trigeminovaskulären System vasoaktive Peptide ausgeschüttet [15], die die Sensibilisierung peripherer trigeminaler und oberer zervikaler Nozizeptoren vermitteln. Die klinische Konsequenz sind Schmerzen, bzw. eine Migräneattacke [17]. Die Aktivierung des trigeminalen System umfasst neben zentralen auch periphere Mechanismen wie die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren [19].

Eine zentrale Rolle in diesem Migränemodell spielt das Neuropeptid CGRP (calcitonin gene-related peptide) [19]. Im trigeminalen System ist CGRP das häufigste Neuropeptid und wird in 30 – 50 % der Neuronen exprimiert [19]. In der Peripherie wird CGRP von afferenten sensorischen Neuronen ausgeschüttet, welche hauptsächlich Blutgefäße innervieren. CGRP kommt in zwei Isoformen vor [20], im trigeminalen System wird überwiegend α -CGRP

exprimiert, während in anderen Organen, vor allem im Gastrointestinaltrakt, hauptsächlich β -CGRP zu finden ist [21]. Trigeminale CGRP und seine Rolle in Vasodilatation, neurogener Inflammation und peripherer Sensibilisierung sind wahrscheinlich die relevantesten peripheren Aktivitäten in der Pathophysiologie der Migräne [19].

Ein mittleres Alter (20 bis 50 Jahre), weibliches Geschlecht und eine genetische Prädisposition wurden als Risikofaktoren für die Entstehung der Migräne identifiziert [6, 15]. Die Häufung der Migräne in einzelnen Familien spricht für eine starke genetische und/oder epigenetische Komponente bei der Entstehung der Erkrankung [8, 15, 22].

Für die akute Auslösung einer Migräneattacke sind zusätzlich externe Triggerfaktoren verantwortlich. Diese Triggerfaktoren sind patientenindividuell unterschiedlich [15], zu den häufigsten Auslösern einer Migräneattacke insgesamt gehören Stress, Entspannung nach extrem stressigen Phasen, Fasten oder das Auslassen von Mahlzeiten, bestimmte Nahrungsmittel (z. B. Schokolade, Rotwein oder Weichkäse), Änderungen im Schlafverhalten, Hormonschwankungen (inklusive Menstruation und orale Verhütung), Wetteränderungen, Sport, Alkohol, starke Gerüche (z. B. Parfum oder Zigarettenrauch), intensive Lichtverhältnisse (vor allem starke Helligkeit und blaues Licht) und Lautstärke [4, 8, 23].

3.2.1.4 Verlauf und Klassifizierung nach Krankheitsschwere

Migräne ist eine der neurologischen Erkrankungen mit der höchsten Prävalenz und hat einen erheblichen sozioökonomischen Einfluss [5, 11, 15, 24-26]. Die Patienten ziehen sich aus dem sozialen Leben zurück und sind in ihrer beruflichen und privaten Funktionalität deutlich eingeschränkt [27]. Die Frequenz der Migräneattacken ist interindividuell sehr unterschiedlich. Bei einigen Patienten kündigen sich die Attacken durch eine sog. Prodromalphase an. In dieser Phase erleben die Patienten Symptome wie zum Beispiel Müdigkeit, Depression, Reizbarkeit, Muskelverspannungen, Nackensteifheit oder abnormale Geschmacks- und Geruchswahrnehmungen, die den Kopfschmerzen einige Stunden vorangehen [8]. Zusätzlich zu den während der Prodromalphase und der Migräneattacken auftretenden Symptomen ist die Migräne mit Komorbiditäten wie Depressionen, Angst, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Epilepsie und vaskulären Erkrankungen assoziiert, die die Lebensqualität der Patienten weiter einschränken [9, 11, 28-30]. Sowohl die Belastung durch die Migräneattacken selbst, als auch das Auftreten von Komorbiditäten steigen mit der Frequenz der Attacken an. Dementsprechend werden neben der Einteilung der Migräne hinsichtlich des Auftretens einer Aura die Unterformen chronische Migräne und episodische Migräne voneinander abgegrenzt (Abschnitt 3.2.1.2). Im Allgemeinen beginnt die Migräne als episodische Migräne, d. h. mit einer Frequenz von weniger als 15 Kopfschmerztagen sowie < 8 Migränetagen pro Monat [15].

Ungefähr 3 % der Patienten mit episodischer Migräne entwickeln im Verlauf eines Jahres eine chronische Migräne mit ≥ 15 Kopfschmerztagen pro Monat, von denen mindestens 8 Migränetage sind [27, 31-34]. Dies stellt jedoch nicht zwingend eine irreversible Entwicklung dar, eine Reduktion der Attackenhäufigkeit bei Patienten mit chronischer Migräne wird ebenfalls beobachtet [33]. Bei den Patienten mit chronischer Migräne ist der Kopfschmerz meist intensiver und auch die Begleitsymptome sind in ihrer Ausprägung schwerer [35, 36].

Die Patienten sind weniger als die Hälfte der Tage symptomfrei und dadurch durch die Erkrankung extrem und dauerhaft belastet. Die chronische Migräne hat somit einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit der betroffenen Patienten als die episodische Migräne, gleichzeitig sprechen die Patienten weniger gut auf Behandlung an [33]. Dadurch geht die chronische Migräne auch deutlich häufiger mit Komorbiditäten wie schweren Nackenschmerzen oder Depressionen einher (Tabelle 3-6) [11].

Tabelle 3-6: Komorbiditäten der Migräne (nach [11])

Komorbidität	Häufigkeit	
	Migränepatienten	Patienten mit chronischer Migräne
Schwere Rückenschmerzen	30,0 %	
Schwere Nackenschmerzen	31,4 %	62,5 %
Depressive Symptome	24,9 %	71,6 %
Angststörungen	20,5 %	

Eine spezielle Subpopulation der Patienten mit Migräne sind Patienten mit gleichzeitiger Diagnose von Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (MOH, *medication overuse headache*). Alle Wirkstoffe, die zur Akuttherapie primärer Kopfschmerzerkrankungen eingesetzt werden, können bei übermäßigem Gebrauch auch selbst Kopfschmerzen verursachen [37, 38]. MOH ist in der ICHD-3-Klassifikation in Abschnitt 8.2 (Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Medikamentenübergebrauch) beschrieben.

Tabelle 3-7: ICHD-3-Klassifikation des MOH [2]

Thema	Kodierung/Abschnitt	Angabe der IHS
Diagnostische Kriterien	A	Kopfschmerz an ≥ 15 Tagen/Monat bei einem Patienten mit einer vorbestehenden Kopfschmerzerkrankung
	B	Regelmäßiger Übergebrauch für > 3 Monate eines oder mehrerer Medikamente, die zur Akuttherapie oder symptomatischen Behandlung von Kopfschmerzen eingesetzt werden können
	C	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-Diagnose
Art des Medikamentenübergebrauchs	8.2.1	Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Ergotaminübergebrauch
	8.2.2	Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Triptanübergebrauch
	8.2.3	Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Übergebrauch von Nicht-Opioid-Analgetika
	8.2.4	Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Opioidübergebrauch
	8.2.5	Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Übergebrauch von Schmerzmittelmischpräparaten
	8.2.6	Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Übergebrauch von Medikamenten aus mehreren Klassen, ohne Übergebrauch der Einzelsubstanzen
	8.2.7	Kopfschmerz zurückzuführen auf einen un spezifizierten oder unbestätigten Übergebrauch von Medikamenten aus mehreren Klassen

Thema	Kodierung/Abschnitt	Angabe der IHS
	8.2.8	Kopfschmerz zurückzuführen auf einen Übergebrauch einer anderen Medikation

Das Vorliegen einer primären Kopfschmerzerkrankung ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von MOH und über die Hälfte der betroffenen Patienten hat zusätzlich die Diagnose Migräne [39]. Je häufiger bei einem Patienten Migräneattacken auftreten, desto höher ist der individuelle Bedarf an wirksamer Akuttherapie, aber auch das Risiko von sekundären Kopfschmerzen aufgrund von Medikamentenübergebrauch. Unter den zur Behandlung der Migräneattacken verwendeten Wirkstoffen scheinen Analgetika und Opioide ein höheres Risiko für MOH darzustellen als Ergotalkaloide oder Triptane [40, 41]. Triptane werden in Deutschland für die Behandlung akuter Migräneattacken jedoch empfohlen, wenn eine Behandlung mit NSAID nicht ausreichend ist [9], und werden in Europa häufig verschrieben [40]. Als Konsequenz ist die langfristige Anwendung von Triptanen einer der häufigsten Auslöser von MOH in westlichen Ländern [38]. Die Vermeidung von MOH ist neben der Reduktion der Migräneattacken und der Verhinderung der Eskalation der Erkrankung ein wesentliches Therapieziel bei der medikamentösen Migräneprophylaxe [9] (s. Abschnitt 3.2.2).

3.2.1.5 Zielpopulation

Zielpopulation für die Behandlung mit Eptinezumab sind erwachsene Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat [42]. Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat stellen die Population dar, für die eine medikamentöse Migräneprophylaxe indiziert ist [9, 43] (s. Abschnitt 3.2.2).

Dies können sowohl Patienten mit episodischer als auch Patienten mit chronischer Migräne sein. Patienten mit primärer Diagnose Migräne und sekundärer Diagnose Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (MOH) sind ebenfalls von der Zulassung umfasst.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Das Behandlungskonzept für die Patienten mit häufigen Migräneattacken, d. h. von Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1.5), umfasst in der Regel sowohl akute als auch präventive Therapiemaßnahmen [29, 44]. Die folgenden Ausführungen sind auf den bestehenden therapeutischen Bedarf im Bereich der medikamentösen Prophylaxe von Migräneattacken beschränkt, da Eptinezumab nur in diesem Anwendungsgebiet zugelassen ist. „Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist“ laut Leitlinie „eine Reduzierung von Häufigkeit, Schwere und

Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln“ [9].

Gemäß der deutschen S1-Leitlinie zur Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne besteht in den folgenden Fällen eine medizinische Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe [9]:

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden andauern
- Attacken, die auf eine nach den Empfehlungen angewandte Akuttherapie nicht ansprechen
- Patienten, die 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 Infarkursachen

Anforderungen an eine gute prophylaktische Migränetherapie sind dementsprechend (nach [9, 12]):

- Eine gute Wirksamkeit, d. h. Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken. Eine Therapie wird als erfolgreich eingeschätzt, wenn die Anfallshäufigkeit um 50 % reduziert werden kann.
- Eine Verbesserung des Ansprechens auf Akuttherapie und Verhinderung von Eskalation der Erkrankung.
- Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Verbesserung der Funktion und Verminderung der Behinderung.
- Eine gute Sicherheit und Verträglichkeit und damit eine Reduktion der Abhängigkeit von schlecht vertragenen, unwirksamen und ungewollten Therapien.

Es wird geschätzt, dass ca. 45 % der Patienten mit häufiger episodischer Migräne und praktisch alle Patienten mit chronischer Migräne von einer wirksamen Prophylaxe profitieren würden, tatsächlich wird jedoch nur eine Minderheit entsprechend behandelt [4, 15, 18, 45, 46]. Weniger als 50 % der Patienten mit chronischer Migräne, deren Lebensqualität in besonderem Maße durch die Erkrankung eingeschränkt ist [4], erhalten eine präventive Behandlung [47]. Ungefähr die Hälfte der Patienten, die eine konventionelle Migräneprophylaxe erhalten, bricht

diese Behandlung innerhalb des ersten halben Jahres aufgrund von Nebenwirkungen wieder ab [18].

Trotz der Häufigkeit der Erkrankung, des vorhandenen Therapiebedarfs und des Vorliegens zugelassener Therapieoptionen besteht somit eine Unterversorgung in der Migräneprophylaxe [8, 15, 46, 48]. Gründe für diese Unterversorgung sind bei einer limitierten Auswahl von wirksamen Therapieoptionen vor allem Kontraindikationen und Nebenwirkungen, die die Therapieadhärenz beeinträchtigen [18, 20, 49] oder eine Behandlung unmöglich machen [44], sowie eine lange Wartezeit bis die Wirksamkeit für die Patienten spürbar wird [32, 50].

3.2.2.1 Zur Migräneprophylaxe in Deutschland zugelassene Wirkstoffe

Der G-BA fasst die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin und Botulinumtoxin A unter dem Begriff „konventionelle Migräneprophylaxe“ zusammen [51]. Diese seit langer Zeit in der Praxis verfügbaren Therapien sind für einen Teil der Patienten zwar ausreichend wirksam, trotz Verfügbarkeit dieser Wirkstoffe wurde jedoch eine Unterversorgung und ein Bedarf nach Therapien mit günstigerem Nebenwirkungsprofil beschrieben [9, 20, 52, 53]. Seit 2018 wurde die Therapielandschaft sukzessive um die drei CGRP-Antagonisten Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab erweitert.

Tabelle 3-8: Zugelassene Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe (zugelassenes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation)

Wirkstoff	Wirkmechanismus oder Wirkstoffklasse	Zulassung (Abschnitt 4.1 der Fachinformation)
Konventionelle Migräneprophylaktika		
Metoprolol (z. B. metodura® [54])	Betablocker, Antihypertensiva	„Migräneprophylaxe“ [54, 55]
Propranolol (z. B. Dociton® [55])		
Flunarizin (z. B. Flunavert® [56])	Calciumantagonist	„Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräne-anfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.“ [56]
Topiramat (z. B. Topamax® [57])	Antiepileptikum	„Topiramat ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.“ [57]
Amitriptylin (z. B. Amineurin® [58])	Tricyclisches Antidepressivum, nicht-selektiver Monoamin- Wiederaufnahmehemm- er	„[Z]ur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen.“ [58]

Wirkstoff	Wirkmechanismus oder Wirkstoffklasse	Zulassung (Abschnitt 4.1 der Fachinformation)
Botulinumtoxin A (z. B. BOTOX® [59])	Neurotoxisches Protein	„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.“ [59]
Neue Therapien		
Erenumab	CGRP-Antagonisten	„[Z]ur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.“ [60-62]
Galcanezumab		
Fremanezumab		

Aus den in Tabelle 3-8 dargestellten Angaben aus den zugehörigen Fachinformationen ergibt sich, dass die folgenden Wirkstoffe ohne Einschränkung auf vorbehandelte Patienten in Deutschland zur Migräneprophylaxe zugelassen sind: Metoprolol, Propranolol, Amitriptylin und die CGRP-Antagonisten Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab. Die Behandlung mit Flunarizin, Topiramaten und Botulinumtoxin A ist dahingegen auf Patienten mit einer oder mehreren Vorbehandlungen beschränkt oder die Behandlung mit Alternativen soll zumindest sorgfältig abgewogen werden. Botulinumtoxin A ist darüber hinaus bei episodischer Migräne nachgewiesenermaßen nicht wirksam und zur Behandlung dieser Patienten auch nicht zugelassen [9].

Neben den konventionellen Therapien sind die CGRP-Antagonisten Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab zur Migräneprophylaxe zugelassen. Für diese drei Wirkstoffe sind in den jeweiligen Fachinformationen bis auf Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff keine Kontraindikationen genannt [60, 62, 63], die CGRP-Antagonisten haben zudem in den Zulassungsstudien eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt [17, 18, 44, 53]. Eine Verordnung von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab gilt allerdings nur als wirtschaftlich, wenn eine Therapie mit konventionellen Therapien versagt hat oder nicht in Frage kommt [64-66], für diese Patientengruppe (Patientenpopulation b) sind sie jedoch nach Auffassung des G-BA der neue Therapiestandard und daher auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1) [51].

Aufgrund der bestehenden Einschränkungen der konventionellen Migränetherapien, die im folgenden Abschnitt 3.2.2.2 näher beleuchtet werden, ist Patientenpopulation b eine in der Praxis relevante Patientengruppe, für die ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

3.2.2.2 Konventionelle Migränetherapie: Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Wirksamkeit

3.2.2.2.1 Kontraindikationen (entsprechend jeweiliger Fachinformation)

Tabelle 3-9: Kontraindikationen der konventionellen Migräneprophylaktika

Wirkstoff	Kontraindikationen ^a	Sonstiges, z. B. kontraindizierte Kombinationen
Metoprolol (z. B. metodura® [54])	<ul style="list-style-type: none"> • Manifeste Herzinsuffizienz • Nichtkompensierte Herzinsuffizienz • Schock • AV-Block 2. Oder 3. Grades • Sinusknoten-Syndrom • Sinuartrialer Block • Bradykardie (Ruhepuls kleiner als 50 Schläge pro Minute vor Behandlungsbeginn) 	Die gleichzeitige intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika ist kontraindiziert. Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer sollten wegen möglicher überschießender Hypertension nicht zusammen mit Metoprolol eingenommen werden.
Propranolol (z. B. Dociton® [55])	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie (systolisch kleiner als 90 mmHg) • Azidose • Bronchiale Hyperreagibilität (z. B. bei Asthma bronchiale) • Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen • Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen • Gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe) • Unbehandeltes Phäochromozytom • Urämie • Hypoglykämieeigung, z. B.: Patienten, die längere Zeit gefastet haben oder eine diesbezüglich eingeschränkte gegenregulatorische Reserve haben 	
Flunarizin (z. B. Flunavert® [56])	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit vorbestehenden Symptomen von Morbus Parkinson oder anderen extrapyramidalen Erkrankungen. • Patienten mit bestehenden depressiven Syndromen oder aus der Vorgeschichte bekannten rezidivierenden depressiven Syndromen. 	Nur zugelassen bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Selbst bei gutem Ansprechen sollte die Behandlung nach spätestens 6 Monaten beendet werden und erst nach Wiederauftreten der Symptome wieder aufgenommen werden.
Topiramate (z. B. Topamax® [57])	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft 	

Wirkstoff	Kontraindikationen ^a	Sonstiges, z. B. kontraindizierte Kombinationen
	<ul style="list-style-type: none"> Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden 	
Amitriptylin (z. B. Amineurin® [58])	<ul style="list-style-type: none"> Kürzlich zurückliegender Herzinfarkt. Herzblock, Herzrhythmusstörungen, Koronarinsuffizienz Schwere Lebererkrankungen 	Eine regelmäßige Neubewertung der Angemessenheit der Behandlung wird empfohlen. Die gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert
Botulinumtoxin A (z. B. BOTOX® [59])	<ul style="list-style-type: none"> Infektionen an den vorgesehenen Injektionsstellen 	Nur zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen.
^a Ausgenommen: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels		

3.2.2.2 Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen (entsprechend der jeweiligen Fachinformation)

Für eine optimale Wirksamkeit müssen die Medikamente zur Migräneprophylaxe dauerhaft eingenommen werden, jeder der konventionellen Wirkstoffe ist jedoch mit unerwünschten Ereignissen assoziiert, die ihren dauerhaften Einsatz einschränken und oft zu Therapieabbrüchen führen [67].

Tabelle 3-10: Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen der konventionellen Migräneprophylaktika entsprechend der jeweiligen Fachinformation

Wirkstoff	Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen entsprechend Abschnitt 4.8 der Fachinformation
Metoprolol (z. B. metodura® [54, 68])	Zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung), Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Bradykardie, Orthostatische Hypotonie, sehr selten mit Bewusstlosigkeit, Kältegefühl in den Gliedmaßen, Atemnot bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen, (insbesondere bei obstruktiven Atemwegserkrankungen), Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Bauchschmerzen (meist vorübergehend)
Propranolol (z. B. Dociton® [55])	
Flunarizin (z. B. Flunavert® [56])	Gewicht erhöht, Rhinitis, Appetitsteigerung, Depressionen, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Obstipation, Magenbeschwerden, Übelkeit, Myalgie, Menstruation unregelmäßig, Brustschmerz, Fatigue
Topiramate (z. B. Topamax® [57])	Anorexie, verminderter Appetit, Bradyphrenie, Depression, Beeinträchtigung des sprachlichen Ausdrucksvermögens, Insomnie, anomale Koordination, Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysarthrie, Dysgeusie, Hypästhesie, Lethargie, Gedächtnisstörung, Nystagmus, Parästhesie, Somnolenz, Tremor, Diplopie, Verschwommensehen, Diarrhö, Übelkeit, Fatigue, Reizbarkeit und Gewichtsabnahme
Amitriptylin (z. B. Amineurin® [58])	Aggressionen, Verwirrtheit, Libido vermindert, Agitiertheit, Schläfrigkeit, Tremor, Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit, Sprachstörung, Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörung, Parästhesie, Ataxie, Akkomodationsstörung, Mydriasis, Herzklopfen, Tachykardie, Atrioventrikulärer Block, Schenkelblock, Orthostatische Hypotonie, verstopfte Nase, Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Hyperhidrosis, Störungen bei der Harnblasenentleerung, Erektionsstörung, Müdigkeit, Durstgefühl,

Wirkstoff	Häufige und sehr häufige Nebenwirkungen entsprechend Abschnitt 4.8 der Fachinformation
	Gewicht erhöht, Elektrokardiogramm abnorm, Elektrokardiogramm QT verlängert, Elektrokardiogramm QRS-Komplex verlängert, Hyponatriämie
Botulinumtoxin A (z. B. BOTOX® [59])	Kopfschmerzen, Migräne, Fazialparese, Oberlidptosis, Pruritus, Exanthem, Nackenschmerzen, Myalgie, Schmerzen am Bewegungsapparat, Steifheit der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, Muskelanspannung, Muskelschwäche, Schmerzen an der Injektionsstelle

Nebenwirkungen wie Gewichtsveränderungen und Müdigkeit, die z. B. bei Flunarizin, Amitriptylin und Topiramat die Behandlung einschränken, sind nur in Einzelfällen harte Kontraindikationen für eine Behandlung [69], können aber die Therapietreue negativ beeinflussen. Nur 20 % der Patienten behalten die Therapie über ein Jahr bei und fast die Hälfte der Patienten beenden die Therapie bereits im ersten Monat [50, 52, 70]. Durch fehlende Therapieadhärenz kann letztendlich auch keine gute Wirksamkeit erreicht werden [49] und das Risiko für eine Chronifizierung steigt [31]. Daher ergibt sich aus der Verträglichkeit der konventionellen Migränetherapeutika ein großer ungedeckter Bedarf [44, 69].

3.2.2.3 Zusammenfassung

In der Gesamtschau ergibt sich bei der Betrachtung der verfügbaren konventionellen Migräneprophylaxe ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, der sich aus dem Zusammenspiel aus unzureichender oder verzögerter Wirksamkeit, eingeschränkter Zulassung sowie Kontraindikationen und Nebenwirkungen ergibt. Daraus resultieren für jedes der Arzneimittel spezifische nachteilige Aspekte, die in der folgenden Tabelle 3-11 zusammengefasst sind. Die prophylaktische Wirkung der Betablocker Metoprolol und Propranolol, des Calciumantagonisten Flunarizin, sowie von Topiramat, Amitriptylin und Botulinumtoxin A ist in kontrollierten Studien belegt, die schwächste Evidenz besteht für Amitriptylin [9].

Tabelle 3-11: Nachteile der konventionellen Migräneprophylaxe (Zusammenfassung nach [9])

Wirkstoff	Nachteil (Wirksamkeit, Kontraindikationen, Nebenwirkungen)
Metoprolol	<ul style="list-style-type: none"> Keine Wirksamkeit bei chronischer Migräne. Absolute Kontraindikationen: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus Syndrom, Asthma bronchiale Häufige relevante Nebenwirkungen: Müdigkeit, arterielle Hypertonie
Propranolol	
Flunarizin	<ul style="list-style-type: none"> Keine Wirksamkeit bei chronischer Migräne nachgewiesen. Absolute Kontraindikationen: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression Häufige relevante Nebenwirkungen: Müdigkeit, Gewichtszunahme
Topiramat	<ul style="list-style-type: none"> Absolute Kontraindikationen: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom Häufige relevante Nebenwirkungen: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesie
Amitriptylin	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage schwächer als bei den anderen Wirkstoffen. Keine oder eingeschränkte Wirksamkeit bei chronischer Migräne.

Wirkstoff	Nachteil (Wirksamkeit, Kontraindikationen, Nebenwirkungen)
	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Kontraindikationen: Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie,-adenom • Häufige relevante Nebenwirkungen: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Gewichtszunahme
Botulinumtoxin A	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Wirksamkeit bei episodischer Migräne. • Absolute Kontraindikation: Myasthenia gravis • Häufige relevante Nebenwirkungen: muskelkaterartige Beschwerden, kosmetisch unerwünschte Effekte, Nackenmuskelschwäche

Die Angaben in Tabelle 3-11 sind der deutschen S1-Leitlinie entnommen, die Kontraindikationen und Nebenwirkungen entsprechen den Angaben in den zugehörigen Fachinformationen (s. Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10). In weitgehender Übereinstimmung mit den Empfehlungen in Deutschland empfiehlt auch die AAN (American Academy of Neurology) mit starker Evidenz (Stand: 2015) zur Prophylaxe von Migräneattacken bei episodischer Migräne ebenfalls Topiramat, Metoprolol, Propranolol⁷ [15, 29, 71, 72]. Metoprolol und Propranolol gehören somit zu den empfohlenen Wirkstoffen für Patienten mit episodischer Migräne, sie sind bei Patienten mit chronischer Migräne jedoch nicht ausreichend wirksam und es sind Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu beachten (Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10). Die in Abschnitt 3.2.1.4 angegebenen Verlaufsformen episodische und chronische Migräne stellen zwar ein Kontinuum dar und keine klar voneinander abgrenzbaren Schweregrade [69], bei der Wahl des geeigneten Arzneimittels sind diese Verlaufsformen aufgrund von Zulassungs- und Wirksamkeitsunterschieden der konventionellen Migränetherapien dennoch zu beachten.

Bei chronischer Migräne (mit oder ohne Medikamentenübergebrauch) sind von den konventionellen Therapien laut Leitlinie lediglich Topiramat und Botulinumtoxin A wirksam [9, 49], wobei für Amitriptylin ebenfalls eine Wirksamkeit berichtet wird, die sich aber aus der nachträglichen Auswertung einer älteren Studie ableitet [69]. Die Wirksamkeit von Amitriptylin ist insgesamt nur in älteren, methodisch schwächeren Arbeiten belegt und das Antidepressivum ist in Deutschland nur dann Mittel der ersten Wahl, wenn eine zusätzliche Depression besteht [9]. Gerade für Patienten, bei denen sich die Migräne bereits chronifiziert hat, gibt es dementsprechend nur sehr wenige effektive Therapiemöglichkeiten [33]. Besonders die chronische Migräne stellt jedoch eine massive Beeinträchtigung der Patienten dar und geht bei einem Großteil der Patienten mit Komorbiditäten wie schweren Nackenschmerzen und Depressionen einher (Tabelle 3-6), was eine wirksame Behandlung umso wichtiger macht [69].

3.2.2.3 Bestehender therapeutischer Bedarf

Mit den konventionellen Therapiemöglichkeiten Metoprolol, Propranolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin und Botulinumtoxin A kann für einen relevanten Anteil an Patienten keine geeignete Prophylaxe gefunden werden. Zusätzlich sind Nebenwirkungen wie z. B.

⁷ In den US-amerikanischen Leitlinien wird die Evidenz zu Flunarizin in der Regel nicht bewertet, da dieses in den USA nicht zur Verfügung steht.

Müdigkeit und Gewichtszunahme für die Patienten oft so belastend, dass eine langfristige Einnahme nicht aufrechterhalten wird. Ein weiterer Grund für eine unzureichende Therapietreue der Patienten ist der verzögerte Wirkeintritt [32, 50], denn es kann Wochen oder sogar Monate dauern bis eine prophylaktische Therapie eine für die Patienten spürbare Wirksamkeit entfaltet [9, 15, 29, 32, 47, 69]. Eine kürzlich durchgeführte Patientenpräferenzstudie zeigt, dass die Patienten einem schnellen Wirkeintritt eine höhere Wichtigkeit beimessen als einer geringfügigen Änderung der monatlichen Migränetag [73]. Die klinische Relevanz der Geschwindigkeit, mit der ein Wirksamkeitseintritt erreicht wird, spiegelt sich des Weiteren darin wider, dass dieser von Experten als Endpunkt für klinische Studien vorgeschlagen wird [49, 74, 75].

Die bestehenden Therapieoptionen sind somit mit folgenden Einschränkungen verbunden:

- Eingeschränkte Belege der Wirksamkeit, besonders bei Patienten mit chronischer Migräne oder zusätzlicher Diagnose MOH
- Kontraindikationen
- Nebenwirkungen
- Später Eintritt der Wirksamkeit

Trotz der hohen Prävalenz der Erkrankung (s. Abschnitt 3.2.3), ihres Einflusses auf Funktionalität und Lebensqualität der betroffenen Patienten und der bestehenden Unterversorgung wurden bisher nur wenige Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe zugelassen. Vor der Entwicklung der CGRP-Antagonisten gab es keine Wirkstoffe, die spezifisch für die prophylaktische Behandlung der Migräne entwickelt wurden [76]. Mit den CGRP-Antagonisten liegen zum ersten Mal Wirkstoffe mit einem an der Pathophysiologie der Migräne ausgerichteten Wirkmechanismus vor. Die Entwicklung dieser Wirkstoffe ist zugeschnitten auf den Bedarf an gut verträglichen und effektiven Arzneimitteln in der Migränetherapie. Als innovative Wirkstoffe sind sie mit höheren Therapiekosten verbunden als konventionelle Therapien und in der Praxis unter anderem aus diesem Grund nicht für alle Patienten die Mittel der ersten Wahl. Für Patienten, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend wirksam war, kontraindiziert oder nicht geeignet ist, ist für die CGRP-Antagonisten Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den G-BA bestätigt [77-79] und sie stellen nach Einschätzung des G-BA nun für diese Population den aktuellen Therapiestandard dar [51].

Die bereits zugelassenen und bewerteten CGRP-Antagonisten Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab decken somit schon einen Teil des therapeutischen Bedarfs, der auch durch Eptinezumab gedeckt wird. Dennoch bleibt der therapeutische Bedarf für Wirkstoffe mit einem schnelleren Eintritt der Wirksamkeit und einer reduzierten Belastung durch die Anwendung bestehen.

3.2.2.4 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Eptinezumab

Eptinezumab ist ein CGRP-Antagonist und zeichnet sich durch eine wirksame Prophylaxe von Migräneattacken bei gleichzeitig gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aus [80]. Der Wirkmechanismus ist spezifisch für Migräne und unterscheidet sich von allen konventionellen Migränetherapien. Dieses Produktprofil – gute Wirksamkeit mit besserer Verträglichkeit – kann die Therapieadhärenz bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung verbessern und langfristig zu einer besseren Wirksamkeit und Lebensqualität führen. Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus kann Eptinezumab zudem bei Patienten erfolgreich eingesetzt werden, für die die konventionellen Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind.

Eptinezumab wurde als intravenöse Formulierung entwickelt. Durch spezifische pharmakologische Eigenschaften hebt sich Eptinezumab von bestehenden Therapieoptionen inklusive der anderen CGRP-Antagonisten ab. Zu diesen Eigenschaften gehören eine Bioverfügbarkeit von 100 % und ein schneller Wirkeintritt. Eptinezumab wird alle 12 Wochen in einem ärztlich kontrollierten Setting verabreicht. Die maximale Plasmakonzentration wird bereits nach 30 Minuten zum Ende der Infusion erreicht. Eptinezumab hat eine Halbwertszeit von 27 Tagen [42, 47, 81]. Das lange Dosierungsintervall und die durch den Behandler sind Faktoren, die sich positiv auf die Therapieadhärenz der Patienten auswirken können. Eptinezumab stellt somit einen Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der CGRP-Antagonisten dar, der sich u. a. durch die Bioverfügbarkeit, das schnelle Erreichen der maximalen Plasmakonzentration, das Dosierungsintervall und die Art der Applikation potenziell von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab unterscheidet.

Eptinezumab wirkt auch bei Patienten mit chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH) [82], einer Patientengruppe, die in besonderem Maße unter der Erkrankung leiden und bei denen viele konventionelle Therapien keine Linderung bringen.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

3.2.3.1 Prävalenz

Migräne ist eine häufige Erkrankung, für die global eine 12-Monatsprävalenz von ca. 10 – 15 % angegeben wird [5, 6, 8, 48, 83-85]. Eine aktuelle Befragung von 5.009 Patienten in Deutschland ergab eine 12-Monatsprävalenz von 14,8 % bei Frauen und 6,0 % bei Männern [11]. In einem Gesundheitssurvey des RKI von 1998 wurde eine 12-Monatsprävalenz von 17 % ermittelt (beide Geschlechter) [86]. Beide Analysen beruhen auf Selbstausskunft der Patienten (Tabelle 3-12), d. h. es sind hierbei auch Patienten umfasst, die nur selten Migräneattacken haben und Patienten, deren Attacken mit Akutmedikation ausreichend behandelbar sind. Ein relevanter Anteil dieser Patientengruppe wird mit ihren Beschwerden nicht beim Arzt vorstellig [11], so dass mit dieser Methodik höhere Prävalenzraten ermittelt werden als über Kassendaten, die auf gesicherten Diagnosen beruhen [87]. Sowohl die Techniker Krankenkasse (TK) als auch die Barmer Ersatzkasse haben in den letzten Jahren die Prävalenz der Migräne basierend auf den ihr jeweils vorliegenden Kassendaten ermittelt. Die resultierenden jährlichen Prävalenzraten von 4,7 % (TK [7]) und 4,5 % (Barmer [88]) sind von einer sehr ähnlichen Größenordnung und entsprechend der methodischen Unterschiede der Datenerhebung niedriger als die durch Befragungen ermittelten Prävalenzraten.

Tabelle 3-12: RKI- und Kassendaten zur 12-Monatsprävalenz in Deutschland

Studie	Publikation (Jahr)	Prävalenz	Anmerkungen zur Auswertung
Verfügbare Dokument über die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)			
BURDEN 2020 (RKI)	Porst et al. (2020) [11]	14,8 % (Frauen) 6,0 % (Männer)	5.009 Patienten Telefonbefragung Oktober 2019 – März 2020
Bundesgesundheitsurvey (RKI)	Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 7 (2002) [86]	17 %	Telefonbefragung 1998
Krankenkassenberichte			
TK-Kopfschmerzreport	Techniker Krankenkasse (2020) [7]	4,7 % 7,0 % (Frauen) 2,2 % (Männer)	Auswertung von Kassendaten (TK-Versicherte) Daten von 2018, basierend auf 10,2 Millionen Versicherten
Barmer Arztreport	Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 1 (2017) [88]	4,50 % 6,82 % (Frauen) 2,10 % (Männer)	Auswertung von Kassendaten (Barmer) Daten von 2015 basierend auf 8.461.901 Millionen Barmer-Versicherten und Standardisierung auf die deutsche Bevölkerung

Eptinezumab ist für Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat indiziert (Beschreibung der Zielpopulation in 3.2.1.5), d. h. für Patienten, für die aufgrund der Häufigkeit der Migränetage eine prophylaktische Therapie empfohlen ist. Für die Bestimmung der Größe der

entsprechenden Zielpopulation in den Nutzenbewertungsverfahren von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab, die im gleichen Anwendungsgebiet zugelassen sind, wurden vom G-BA als Grundgesamtheit nur tatsächlich diagnostizierte Patienten herangezogen, da dies gemäß der Einschätzung des IQWiG im vorliegenden Anwendungsgebiet A das sachgerechte Vorgehen ist [89]. Eine solche Beschränkung auf diagnostizierte Patienten ergibt basierend auf deutschen Verordnungsdaten eine jährliche Prävalenzrate von ca. 3,76 – 4,7 % [7, 63, 88, 90]. Die Spanne ergibt sich aus der von der Novartis Pharma GmbH ermittelten jährlichen Prävalenzrate von 3,76 % (untere Grenze) und der von der TK berichteten jährlichen Prävalenzrate von 4,7 % (obere Grenze).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Migräne ist eine Erkrankung, die gehäuft bei Patienten im jungen und mittleren Erwachsenenalter auftritt. Laut Angaben in der Literatur liegt der Erkrankungsgipfel in einem Alter zwischen 20 und 50 Jahren [8, 9], bei ca. 75 % der Patienten beginnt die Migräne bevor ein Alter von 35 Jahren erreicht ist [6]. Daten aus dem aktuellen Kopfschmerzreport der TK zeigen jedoch, dass die Krankheit auch bei ca. 60-jährigen Patienten noch häufig ist und die Prävalenz erst dann langsam abnimmt (Abbildung 3-1) [7]. Wie bereits ausgeführt (Abschnitt 3.2.1.1), tritt Migräne bei Frauen ca. 2- bis 3-mal häufiger auf als bei Männern [3-5, 7-9]. Der größte Unterschied in der Prävalenz zwischen den Geschlechtern ist ein einem Alter von ca. 30 Jahren zu beobachten [9].

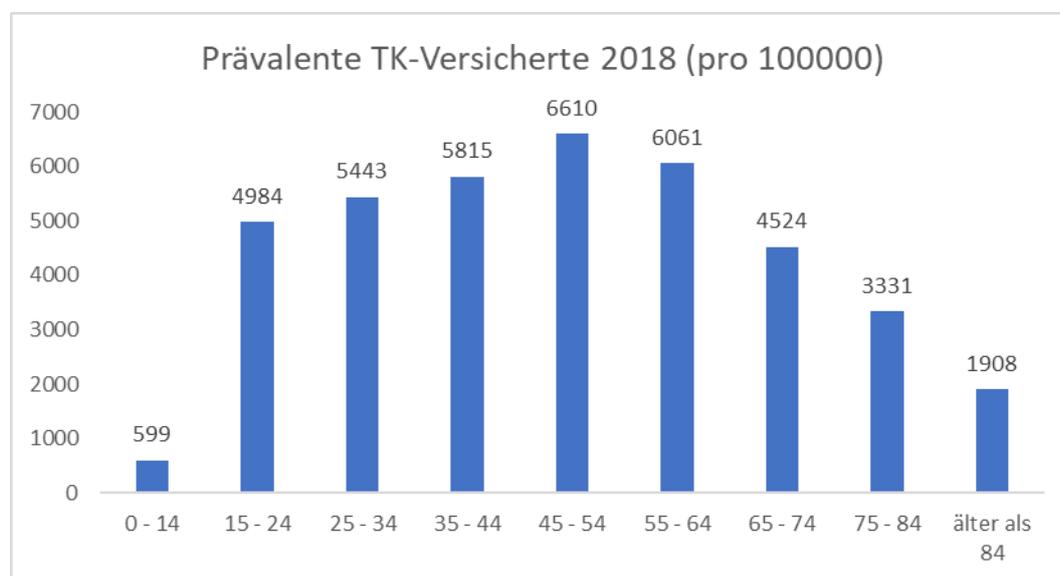


Abbildung 3-1: 12-Monatsprävalenz von Migräne nach Alter pro 100.000 TK-Versicherte im Jahr 2018 [7]

3.2.3.2 Inzidenz

Die Inzidenz der Migräne in Deutschland wurde von der Novartis Pharma GmbH und der Lilly Deutschland GmbH im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren von Erenumab bzw. Galcanezumab als Teil von GKV-Routinedatenanalysen bestimmt [63, 90]. Als Ergebnis dieser Analysen wurde in Deutschland für 2017 eine jährliche Inzidenzrate von 0,47 %

beschrieben [63] und für den Zeitraum von 2011 – 2015 eine Spanne von 0,40 – 0,44 % [90]. Entsprechend den Beobachtungen für die Prävalenz wurden auch in Bezug auf die jährliche Inzidenzrate höhere Werte für Frauen als für Männer beobachtet [90].

Die dargestellten Inzidenzraten ergeben sich aus GKV-Routinedatenanalysen, d. h. es wurden nur Behandlungsfälle erfasst („administrative Inzidenz“). Neuerkrankungen, die nicht über einen Arztbesuch bestätigt werden, wurden dahingegen nicht erfasst. Daher handelt es sich um eine Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenzrate.

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 die Angabe von Quellen.

Gemäß Kopfschmerzreport der Techniker Krankenkasse nimmt die Prävalenz der Migräne über die Zeit langsam zu (Abbildung 3-2) [7].

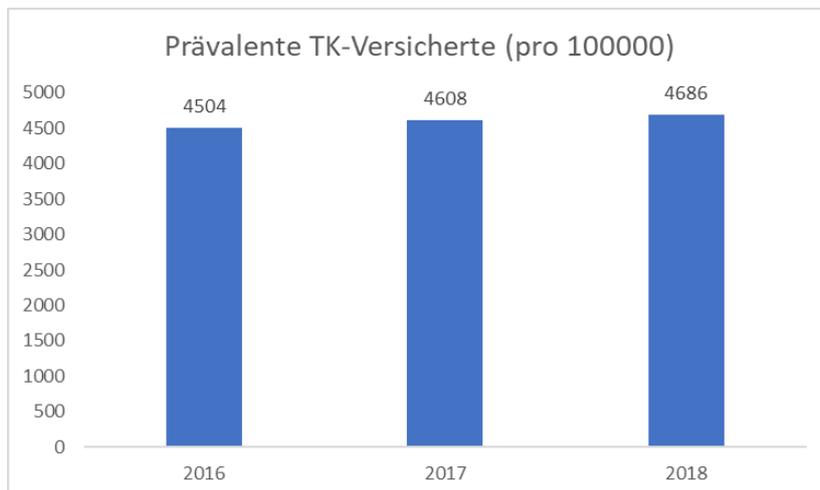


Abbildung 3-2: Anstieg der Migräneprävalenz bei TK-Versicherten von 2016 bis 2018 [7]

Da der beobachtete Anstieg der jährlichen Prävalenz sehr langsam ist und die angegebene Spanne der Prävalenz bereits die höheren Zahlen der Krankenkassenanalysen berücksichtigt, wird für die nächsten 5 Jahre dennoch eine gleichbleibende Prävalenzrate angenommen (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Erwartete Änderung der Migräneprävalenz in den nächsten 5 Jahren (Patienten mit Migränediagnose)

Jahr	Prävalenz
2022	3,76 – 4,7 %
2023	3,76 – 4,7 %
2024	3,76 – 4,7 %

2025	3,76 – 4,7 %
2026	3,76 – 4,7 %

In welchem Ausmaß eine gleichbleibende Prävalenzrate zu einer Steigerung der absoluten Patientenzahlen führt, hängt maßgeblich vom Ausmaß des Bevölkerungszuwachses im betrachteten Beobachtungszeitraum ab. Aktuell schätzt das Statistische Bundesamt, dass sich die Bevölkerungszahl im Jahr 2020 im Vergleich zum Vorjahr auf einem nahezu konstanten Niveau bewegen wird [91]. Demographische Entwicklungen allgemein und im Speziellen die Auswirkungen der Corona-Pandemie auf diese Entwicklungen sind derzeit schwer abzuschätzen. Basierend auf den oben genannten Angaben des Statistischen Bundesamts wird für die nächsten 5 Jahre keine wesentliche Änderung der Größe der Zielpopulation erwartet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a
Eptinezumab	1.771.298 – 1.805.239 (Patientenpopulationen a und b)	1.555.200 – 1.585.000 (Patientenpopulationen a und b)
	1.754.100 – 1.786.788 (Patientenpopulation a)	1.540.100 – 1.568.800 (Patientenpopulation a)
	17.198 – 18.451 (Patientenpopulation b)	15.100 – 16.200 (Patientenpopulation b)
a: Es wird von einer Unterschätzung ausgegangen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Die Zulassung von Eptinezumab bezieht sich auf erwachsene Migränepatienten, die ≥ 4 Migränetage pro Monat erleiden. Für die Zielpopulation (Patientenpopulationen a und b) müssen daher grundsätzlich die folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Der Patient hat Migräne.
2. Der Patient ist mindestens 18 Jahre alt.
3. Der Patient leidet an mindestens 4 Tagen pro Monat an Migräne.

Das Anwendungsgebiet von Eptinezumab wurde vom G-BA für die frühe Nutzenbewertung zusätzlich in zwei Teilpopulationen unterteilt (s. Abschnitt 3.1):

- Patientenpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen.
- Patientenpopulation b: Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen.

Die Schätzung der Größe der Zielpopulation ist regelhaft ein Teil der frühen Nutzenbewertung, der mit Unsicherheiten behaftet ist. Das Ausmaß der Unsicherheit ist dabei maßgeblich vom Anwendungsgebiet und der für das Anwendungsgebiet vorliegenden Daten und Analysen abhängig. Für die Prävalenz der Migräne liegen vier veröffentlichte Kassendatenanalysen vor

(Techniker Krankenkasse [7], Barmer [88], Novartis Pharma GmbH[63], Lilly Deutschland GmbH ([90]), die eine verlässliche Schätzung der Patienten mit gesicherter Migränediagnose zulassen. Das Infragekommen bzw. Nichtinfragekommen für eine konventionelle Migräneprophylaxe, definiert als Versagen, Unverträglichkeit oder Nichteignung von Propranolol, Metoprolol, Flunarizin, Topiramid, Amitriptylin und Botulinumtoxin A, ist dahingegen ein Aspekt, der weder in den Kassendatenanalysen noch Umfragen zur Epidemiologie der Migräne direkt abgebildet ist. Unsicherheiten in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation betreffen somit den Anteil der Patienten mit mindestens 4 Migränetagen im Monat, sowie – in stärkerem Ausmaß – den Anteil der Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht in Frage kommen (Patientenpopulation b).

Im Anwendungsgebiet A (Migräneprophylaxe) wurden 2019 bereits die drei Wirkstoffe Erenumab (Verfahrensnummer D-407), Galcanezumab (Verfahrensnummer D-445) und Fremanezumab (Verfahrensnummer D-460) vom G-BA bewertet und die Größe der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der bewertungsrelevanten Teilpopulationen in den Beschlüssen veröffentlicht [77-79]. Die genannten Unsicherheiten der Datenlage führten dazu, dass die Größe der Zielpopulation trotz desselben Anwendungsgebietes von den einzelnen pharmazeutischen Unternehmen deutlich unterschiedlich geschätzt wurde (Tabelle 3-15). Als Grundlage für diese Schätzungen lagen den pharmazeutischen Unternehmen Daten aus Routinedatenanalysen (Erenumab, Galcanezumab [63, 90]) sowie Literaturquellen (Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab [63, 90, 92]) vor.

Tabelle 3-15: Schätzung der GKV-Zielpopulation (Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat) in den Dossiers zu Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab [63, 90, 92]

Patientenpopulation^a	Erenumab (Novartis)	Galcanezumab (Lilly)	Fremanezumab (Teva)
Population a	2.363.151 – 2.454.216	1.428.352 – 1.444.837	6.419.050 – 6.782.392
Population b	10.422 – 10.824	1.442 – 90.790	28.541 – 30.156
Population c	14.300 – 14.851	14.623 – 77.807	38.919 – 41.122

a: Aufteilung der Patientenpopulation in den ursprünglichen Bewertungen mit Aufteilung der aktuellen Patientenpopulation a in die Populationen a und b. Population c entspricht Population b im Nutzenbewertungsverfahren zu Eptinezumab.

Aufgrund der großen Bandbreite der geschätzten Größe der Zielpopulation beauftragte der G-BA das IQWiG damit, die durchgeführten Analysen und Ergebnisse einer kritischen vergleichenden Prüfung zu unterziehen [89], um dann eine einheitliche und möglichst plausible Größe der Zielpopulation festlegen zu können. Als Konsequenz dieser IQWiG-Analyse hat der G-BA die Größe der Zielpopulation entsprechend den Angaben in Tabelle 3-16 bestimmt und in den Beschlüssen veröffentlicht [77-79].

Tabelle 3-16: Größe der GKV-Zielpopulation in vorangegangenen G-BA-Beschlüssen von 2019 [77-79]

Population	Größe der Zielpopulation (GKV)
a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind	1.428.000 – 1.445.000
b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	1.400 – 11.000
c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Botulinumtoxin A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	14.000 – 15.000

Den finalen Angaben liegt für Population a im Wesentlichen die Auswertung von Lilly zugrunde [89, 90], die Größe für Patientenpopulation c orientiert sich hingegen am Dossier von Novartis [63, 89]. Die Auswertungen von Teva wurden nicht herangezogen, da hier sowohl die Anzahl der monatlichen Migränetage nicht berücksichtigt wurde als auch Patienten ohne gesicherte Diagnose eingeschlossen wurden [89]. Für eine einheitliche Angabe der Patientenpopulationen bei der Bewertung von Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse im selben Anwendungsgebiet hat der G-BA die Angaben zur Größe der Zielpopulation für Erenumab im Rahmen eines Änderungsbeschlusses angepasst [93]. Dementsprechend ist auch für eine einheitliche Bewertung von Eptinezumab die Festlegung derselben Patientenzahlen zu erwarten. Trotz der bestehenden Unsicherheiten liegen keine grundsätzlich neuen Daten vor, auf deren Basis eine validere Abschätzung der Patientenzahlen möglich wäre.

Für die Nutzenbewertung von Eptinezumab sowie die Neubewertung von Erenumab 2021 (Verfahrensnummer D-669) hat der G-BA die vorherigen Patientenpopulationen a und b in eine neue Patientenpopulation zusammengefasst (für die vorliegende Bewertung „Patientenpopulation a“ und die vormalige Patientenpopulation c nun als „Patientenpopulation b“ definiert (s. auch Abschnitt 3.1) und zudem eine Steigerung der Prävalenz angenommen. Daraus ergeben sich aus den Angaben aus Tabelle 3-16 die in der folgenden Tabelle 3-17 angegebenen Werte. Eine Steigerung der Prävalenzrate ist vor dem Hintergrund, dass die von den Krankenkassen angegebenen Prävalenzraten höher sind als die Prävalenzraten, die den Angaben in den Nutzenbewertungsbeschlüssen von 2019 zugrunde liegen (Abschnitt 3.2.3.1), plausibel.

Tabelle 3-17: Größe der GKV-Zielpopulation für die Populationen a und b (Schätzung von 2019 und 2021)

Population	Größe der Zielpopulation (alt ^a)	Größe der Zielpopulation (neu ^b)
a) Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	1.429.400 – 1.456.000 ^c	1.540.100 – 1.568.800 ^{c,d}
b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	14.000 – 15.000 ^c	15.100 – 16.200 ^{c, e}
<p>a: Ausgehend von einer jährlichen Prävalenzrate von 3,76 % (Erenumab) bzw. 3,98 % (Galcanezumab), Beschlüsse von 2019</p> <p>b: Ausgehend von den Patientenzahlen aus den Nutzenbewertungsbeschlüssen zu Erenumab (D-407), Galcanezumab (D-445) und Fremanezumab (D-460) sowie der Annahme einer jährlichen Steigerung um den Faktor 1,038, Beschluss von 2021</p> <p>c: Es wird von einer Unterschätzung ausgegangen.</p> <p>d: 1.540.098 – 1.568.758, berechnet mit einer Steigerung um den Faktor 1,038 pro Jahr über zwei Jahre</p> <p>e: 15.084 – 16.162, berechnet mit einer Steigerung um den Faktor 1,038 pro Jahr über zwei Jahre</p>		

Diskussion

Als Grundgesamtheit wurden Patienten mit gesicherter Migränediagnose herangezogen. Das Vorgehen ist plausibel, da sowohl Eptinezumab als auch die anderen CGRP-Antagonisten nur für Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat zugelassen sind. Die Prävalenz für diese Patienten wird in den Dossiers zu Erenumab und Galcanezumab mit 3,76 % bzw. 3,98 % angegeben [63, 90], in einer neueren Veröffentlichung der TK wird für die Prävalenz mit 4,7 % jedoch ein höherer Wert angegeben [7]. Die Angaben der TK decken sich mit Angaben der Barmer Ersatzkasse, die für die jährliche Prävalenzrate einen Wert von 4,5 % ermittelt hat [88]. In der Neubewertung von Erenumab zieht Novartis die zuvor festgelegte Größe der Zielpopulation der ehemaligen Populationen a und b als Größe für Population a heran und geht zusätzlich von einer jährlichen Steigerung der Prävalenz um den Faktor 1,038 aus (berechnet für zusätzliche 2 Jahre). Auf dieser Grundlage wird vom G-BA im Beschluss die neue Größe der Population a schließlich mit 1.540.100 – 1.568.800 festgelegt [94]. Durch die Annahme der Steigerung der Prävalenz wird ein höherer Wert für die Größe der Zielpopulation erreicht als in den Nutzenbewertungsbeschlüssen von 2019. Die Größe der Grundgesamtheit, von der für die Bestimmung der Zielpopulation ausgegangen wird, liegt mit dieser Steigerung jedoch unter den von den Kassen angegebenen jährlichen Prävalenzraten von 4,5 % und 4,7 % und stellt somit wahrscheinlich nach wie vor eher eine Unterschätzung dar.

Für Patientenpopulation b (vormals Patientenpopulation c) wird zusätzlich zur Unterschätzung der Grundgesamtheit von einer weiteren Unterschätzung der Population ausgegangen, die eine direkte Konsequenz der Operationalisierung in den Analysen ist. Auch das IQWiG räumt in seiner Analyse ein, dass sowohl die Angaben im Dossier zu Erenumab als auch die Angaben im Dossier zu Galcanezumab unsicher sind und dies in besonderem Maße auf Patienten zutrifft,

die auf die konventionellen Therapien nicht angesprochen haben [89]. In beiden Herstellerdossiers wird der Anteil der Patienten auf Basis einer Analyse von GKV-Routinedaten bestimmt, die Operationalisierung der Patientenpopulation ist jedoch unterschiedlich:

- Operationalisierung im Erenumab-Dossier (Novartis Pharma GmbH): Patienten mit Versagen von mindestens 5 prophylaktischen Therapien (Wechsel auf ein 6. oder Abbruch des 5. Medikamentes) [63].
- Operationalisierung im Galcanezumab-Dossier (Lilly Deutschland GmbH): Patienten mit Verordnung von Valproinsäure als unterer Wert der Spanne und Patienten mit Therapieversagen von zwei Wirkstoffen der Auswahl Metoprolol/Propranolol, Topiramate, Amitriptylin und Flunarizin, sowie möglichen Kontraindikationen für Valproinsäure und Botulinumtoxin A [90].

Nach Einschätzung des IQWiG sind beide Vorgehensweisen mit Unsicherheiten behaftet [89], das Vorgehen von Novartis, weil die Definition der Wirkstoffe nicht auf exakt die Wirkstoffe beschränkt ist, die vom G-BA im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt wurden, und das Vorgehen von Lilly, weil Unklarheiten in der Bestimmung der Anteilswerte bestehen. Das IQWiG schätzt die Operationalisierung von Novartis als das geeignetere Vorgehen ein. Insgesamt geht das Institut von einer Überschätzung aus, weil nicht sichergestellt ist, dass genau die vom G-BA benannten Therapien versagt haben. Trotz dieses Kritikpunktes ist auf der anderen Seite nicht regelhaft davon auszugehen, dass für einen Migränepatienten die Anwendung aller sechs der folgenden Therapien überhaupt möglich ist: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramate, Botulinumtoxin A. Beispielsweise kommen Patienten, die auf Metoprolol entweder nicht ansprechen oder für diese Therapie aufgrund von Kontraindikationen nicht geeignet sind, mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nicht für Propranolol in Frage. Botulinumtoxin A hingegen ist lediglich bei Patienten mit chronischer Migräne zugelassen und nicht zur Behandlung von Patienten mit episodischer Migräne. Bei Patienten mit chronischer Migräne sind von der genannten Auswahl lediglich Topiramate und Botulinumtoxin A gesichert wirksam. Die verschiedenen Einschränkungen der Therapien wurden in Abschnitt 3.2.2 im Detail erläutert. Experten halten eine Vortherapie mit 3 bis 4 Substanzen in der Praxis für realistisch [69], es gibt aber auch Patienten, für die bei zwei Substanzen das Spektrum bereits ausgeschöpft ist [95]. Diese Aspekte können bei der vorgenommenen Operationalisierung der Population dazu führen, dass die Größe der Teilpopulation b von 14.000 – 15.000 Patienten eine deutliche Unterschätzung darstellt. In Ermangelung abweichender belastbarer Daten wird die Größe der Population b im vorliegenden Dossier jedoch mit Verweis auf die vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren ebenfalls mit 14.000 – 15.000 Patienten beziffert und die gleiche Steigerungsrate wie von Novartis auf Patientenpopulation a angenommen auch auf Patientenpopulation b angewendet, so dass sich für die Anzahl der Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, ein Wert von 15.100 – 16.200 berechnet.

Bestimmung der Zielpopulation aus der Größe der GKV-Population

Tabelle 3-18: Größe der GKV-Zielpopulation für die Nutzenbewertung von Eptinezumab

Population	Größe der Zielpopulation (gesamt)	Größe der Zielpopulation (GKV)
a) Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	1.754.100 – 1.786.788	1.540.100 – 1.568.800
b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	17.198 – 18.451	15.100 – 16.200
Summe aus Population a und b	1.771.298 – 1.805.239	1.555.200 – 1.585.000

Die Angabe der Größe der Zielpopulation erfolgt mit Referenz auf die Festlegungen des G-BA in seinen Beschlüssen. Bei diesen Angaben handelt es sich bereits um die GKV-Population.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unabhängig vom Versicherungsstatus lässt sich ausgehend von der GKV-Zielpopulation hochrechnen. Das Bundesministerium für Gesundheit gibt für das Jahr 2019 eine Anzahl von 73.053.000 Personen an, die gesetzlich krankenversichert waren [96], sowie einen Bevölkerungsstand von 83.167.000 Personen [97]. Auf Basis dieser Daten entspricht der Anteil der gesetzlich krankenversicherten Personen der Bevölkerung 87,8 %. Ausgehend von 1.540.100 – 1.568.800 GKV-Patienten in Population a lassen sich somit 1.754.100 – 1.786.788 Patienten in der gesamten Zielpopulation berechnen und ausgehend von 15.100 – 16.200 GKV-Patienten in Population b 17.198 – 18.451 Patienten in der gesamten Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Eptinezumab	a) Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	a) Zusatznutzen nicht belegt	1.540.100 – 1.568.800 ^a
	b) Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	b1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen b2) Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	15.100 – 16.200 ^a
a: Es wird von einer Unterschätzung ausgegangen.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-19 basieren auf den G-BA-Beschlüssen zu Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab [78, 79, 93, 94], es werden die aktualisierten Werte von 2021 herangezogen [94]. Eptinezumab wird im selben Anwendungsgebiet bewertet wie die genannten anderen CGRP-Antagonisten. Trotz bestehender Unsicherheiten wurden die angegebenen Zahlen übernommen, weil keine neueren bzw. belastbareren Daten zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation vorliegen. Die angegebenen Daten stellen vor allem für Patientenpopulation b wahrscheinlich eine Unterschätzung dar.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Für die Diagnose der Migräne sind die Diagnosekriterien der IHS international anerkannt. Diese werden auch im vorliegenden Dossier maßgeblich zur Beschreibung der Erkrankung herangezogen.

Für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation werden die G-BA-Beschlüsse zu Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab, sowie die zugehörigen Herstellerdossiers und die Bewertung der verschiedenen Analysen durch das IQWiG als maßgebliche Referenzen herangezogen.

Es wurde weder eine Analyse von Routinedaten noch eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, eine entsprechende Dokumentation entfällt somit. Orientierend wurde im April 2021 auf der Internetseite der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) unter dem Stichwort „Migräne“ nach relevanten offiziellen Quellen gesucht und dies durch eine ebenfalls orientierende Suche in Medline über Pubmed (April 2021, Stichworte: migraine prevalence Germany) ergänzt. Die über diese orientierenden Suchen gefundenen Quellen dienen im Rahmen des vorliegenden Dokuments nicht zur Schätzung der Größe der Zielpopulation, sondern lediglich zur Plausibilitätsprüfung der Angaben in den G-BA Beschlüssen und haben somit unterstützenden Charakter.

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. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. (2009): EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. European journal of neurology; 16(9):968-81.

2. International Headache Society (IHS) (2018): International Classification of Headache Diseases, Version 3 (ICHD-3). [Zugriff: 03.08.2020]. URL: <https://ichd-3.org/de/1-migrane>.
3. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A (2016): Recent advances in migraine therapy. SpringerPlus; 5:637.
4. Ha H, Gonzalez A (2019): Migraine Headache Prophylaxis. American family physician; 99(1):17-24.
5. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S (2017): Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol Rev; 97(2):553-622.
6. Ashina M (2020): Migraine. The New England journal of medicine; 383(19):1866-76.
7. Techniker Krankenkasse (2020): Kopfschmerzreport 2020. [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2088842/66767380cf7cce49b345b06baa704019/kopfschmerzreport-2020-data.pdf>.
8. Burstein R, Nosedá R, Borsook D (2015): Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience; 35(17):6619-29.
9. Diener HC, Gaul C, Kropp P, et al. (2018): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057l_S1_Migraene-Therapie_2020-12.pdf.
10. International Headache Society (IHS) (2018): Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia : an international journal of headache; 38(1):1-211.
11. Porst M, Wengler A, Ledding J, Neuhauser H, Katsarava Z, von der Lippe E, et al. (2020): Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study [Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020]. Journal of Health Monitoring; 5 (S6)
12. American Headache Society (AHS) (2019): The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache; 59(1):1-18.
13. Krollner BG (2022): ICD-10-GM-2022; Migräne. [Zugriff: 29.07.2022]. URL: <https://www.icd-code.de/suche/icd/code/G43.-.html?sp=SMigr%C3%A4ne>.
14. van Dongen RM, Haan J (2019): Symptoms related to the visual system in migraine. F1000Res; 8
15. Peters GL (2019): Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. The American journal of managed care; 25(2 Suppl):S23-s34.
16. Garcia-Martinez LF, Raport CJ, Ojala EW, Dutzar B, Anderson K, Stewart E, et al. (2020): Pharmacologic Characterization of ALD403, a Potent Neutralizing Humanized Monoclonal Antibody Against the Calcitonin Gene-Related Peptide. J Pharmacol Exp Ther; 374(1):93-103.
17. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A (2020): Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. Pharmacol Ther; 211:107528.

18. Raffaelli B, Reuter U (2018): The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. *Neurotherapeutics*; 15(2):324-35.
19. Russo AF (2019): CGRP-based Migraine Therapeutics: How Might They Work, Why So Safe, and What Next? *ACS pharmacology & translational science*; 2(1):2-8.
20. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN (2018): CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nature reviews Neurology*; 14(6):338-50.
21. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW (2017): The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*; 158(4):543-59.
22. de Boer I, Terwindt GM, van den Maagdenberg A (2020): Genetics of migraine aura: an update. *The journal of headache and pain*; 21(1):64.
23. Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sándor PS, Schoenen J (2019): The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment. *Nature reviews Neurology*; 15(11):627-43.
24. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E, et al. (2017): Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *The journal of headache and pain*; 18(1):96.
25. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. (2014): The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The journal of headache and pain*; 15(1):31.
26. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z (2018): Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *The journal of headache and pain*; 19(1):17.
27. Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB (2010): Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. *J Occup Environ Med*; 52(1):8-14.
28. Dicheva-Radev S, Lempert T, Walter S, Schlegel C (2020): Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne: Wirksamkeit und Stellenwert. *Arzneiverordnung in der Praxis*; 47(09.03.2021):51-6.
29. Silberstein SD (2015): Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*; 21(4 Headache):973-89.
30. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. (2016): Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 87(7):741-9.
31. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC (2015): Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*; 84(7):688-95.
32. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. (2020): Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *The journal of headache and pain*; 21(1):120.
33. Su M, Yu S (2018): Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain*; 14:1-10.

34. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB (2008): Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*; 48(8):1157-68.
35. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. (2015): The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 35(7):563-78.
36. Lipton RB, Silberstein SD (2015): Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*; 55 Suppl 2:103-22; quiz 23-6.
37. Diener HC, Limmroth V (2004): Medication-overuse headache: a worldwide problem. *The Lancet Neurology*; 3(8):475-83.
38. Kristoffersen ES, Lundqvist C (2014): Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf*; 5(2):87-99.
39. Kristoffersen ES, Lundqvist C (2014): Medication-overuse headache: a review. *J Pain Res*; 7:367-78.
40. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhambri R, et al. (2016): Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *The journal of headache and pain*; 17(1):107.
41. Vandebussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. (2018): Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *The journal of headache and pain*; 19(1):50.
42. Lundbeck (2022): Fachinformation zu Eptinezumab (VYEPTI), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Stand: Juli 2022]. [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf.
43. Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S (2018): Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *The journal of headache and pain*; 19(1):82.
44. Diener HC, May A (2019): Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.dmkg.de/files/dmkg.de/Empfehlungen/030057_LL_CGRP_Addendum%20Migraene_2019_20.1.2020.pdf.
45. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF (2007): Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*; 68(5):343-9.
46. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ (2018): Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *The journal of headache and pain*; 19(1):10.
47. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. (2019): Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 39(9):1075-85.
48. Pradeep R, Nemichandra SC, Harsha S, Radhika K (2020): Migraine Disability, Quality of Life, and Its Predictors. *Annals of neurosciences*; 27(1):18-23.

49. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. (2018): Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 38(5):815-32.
50. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF (2014): Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*; 20(1):22-33.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2020-B-231) [VERTRAULICH].
52. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. (2019): European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *The journal of headache and pain*; 20(1):6.
53. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al. (2020): Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*; 20(1):57.
54. Mylan (1991): metodura 50 mg/-100 mg; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. mibe GmbH Arzneimittel (1996): Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Henning (1995): Flunavert 5mg/10mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 02/2019 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Janssen (1998): Topamax 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2021 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Hexal AG (1989): Amineurin® Filmtabletten, Fachinformation [Stand Dezember 2021]. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/interface_hxmod_id_37_code_rjh1pt7_228.php.
59. abbvie (2009): BOTOX 50/100/200 Allergan-Einheiten; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. Teva GmbH (2019): AJOVY 225 mg Injektionslösung® in Fertigspritze / Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. Novartis Pharma (2018): Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
62. Lilly Deutschland GmbH (2018): Emgality®; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
63. Novartis Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Erenumab (Aimovig), Modul 3. [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf.
64. GKV Spitzenverband (GKV-SV) (2019): Anlage zur Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Novartis Pharma GmbH zum Fertigarzneimittel Aimovig® (Wirkstoff: Erenumab). [Zugriff: 18.03.2021]. URL: <https://www.gkv->

- [spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/medizin/arnog_praxisbesonderheiten/18083pb20181101.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/medizin/arnog_praxisbesonderheiten/18083pb20181101.pdf).
65. GKV Spitzenverband (GKV-SV) (2020): Anlage zur Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Lilly Deutschland GmbH zum Arzneimittel Emgality® (Wirkstoff: Galcanezumab). [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/medizin/arnog_praxisbesonderheiten/19025pb20200401.pdf.
66. GKV Spitzenverband (GKV-SV) (2020): Anlage zur Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und der TEVA GmbH zum Arzneimittel Ajovy® (Wirkstoff: Fremanezumab). [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/medizin/arnog_praxisbesonderheiten/19038pb20190515.pdf.
67. Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. (2013): Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *Journal of general internal medicine*; 28(9):1225-37.
68. AbZ Pharma (2005): Metoprolol AbZ 50 mg/100 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses über: Wirkstoff Erenumab. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-411/2019-03-11_Wortprotokoll_Erenumab_D-407.pdf.
70. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. (2017): Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 37(5):470-85.
71. American Academy of Neurology (AAN) (2015): Appendix A: Summary of Evidence-based Guideline for Clinicians, Update: Pharmacologic Treatment for Episodic Migraine Prevention in Adults. *Headache*; 21(4):1165-6.
72. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E (2012): Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*; 78(17):1337-45.
73. Winner P, Le Lay A, Hartry A, Brevig T, Bøg M, Blaedel Lassen A, et al. Patient Preference for Early Onset of Efficacy in Migraine Prevention. AAN annual meeting 2021 (American Academy of Neurology); Virtual conference 2021.
74. European Medicines Agency (EMA) (2007): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine_en.pdf.
75. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. (2020): Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia : an international journal of headache*; 40(10):1026-44.
76. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. (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(11):1100-7.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf.
80. Food and Drug Administration (FDA) (2020): CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH; CLINICAL REVIEW; Eptinezumab. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761119Orig1s000MedR.pdf.
81. Baker B, Schaeffler B, Beliveau M, Rubets I, Pederson S, Trinh M, et al. (2020): Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of eptinezumab in the treatment of episodic and chronic migraine. *Pharmacol Res Perspect*; 8(2):e00567.
82. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, Cowan R, Starling AJ, Diamond ML, et al. (2020): Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache*; 61(1):125-36.
83. World Health Organization (WHO) (2011): Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. [Zugriff: 26.05.2021]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44571/9789241564212_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
84. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezyurt M, Kaesewinkel K, et al. (2012): Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *The journal of headache and pain*; 13(3):215-23.
85. Radtke A, Neuhauser H (2009): Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*; 49(1):79-89.
86. Robert Koch Institut (RKI), Statistisches Bundesamt (Destatis) (2002): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Heft 7, Chronische Schmerzen. [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/owards.prc_show_pdf?p_id=7724&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=93494567&p_lfd_nr=1.
87. Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, Friedrichs M, Friedel H, Katsarava Z (2020): Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *The journal of headache and pain*; 21(1):85.

88. Barmer (2017): Arztreport, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 1. [Zugriff: 28.04.2021]. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026820/40985c83a99926e5c12eeca0a50e0ee/barmer-arztreport-2017-band-1-data.pdf>.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Galcanezumab(Migräne) – 2. Addendum zum Auftrag A19-28; IQWiG-Berichte Nr. 812. [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3122/2019-09-19_Addendum-IQWiG-Patientenzahlen_Galcanezumab-D-445.pdf.
90. Lilly Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Galcanezumab (Emgality); Modul 3. [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01_Modul3A_Galcanezumab.pdf.
91. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): 2020 voraussichtlich kein Bevölkerungswachstum. [Zugriff: 21.04.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/01/PD21_016_12411.htm l.
92. Teva GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Fremanezumab (AJOVY®); Modul 3. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3084/2019-05-15_Modul3_Fremanezumab.pdf.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Erenumab (Patientenzahlen). [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3959/2019-09-19_AM-RL-XII_Erenumab_Aenderung_Patientenzahlen_D-407_BAnz.pdf.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe)). [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669.pdf.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Galcanezumab. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-450/2019-08-05_Wortprotokoll_Galcanezumab_D-445.pdf.
96. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020): Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Fausformeln. [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020): Daten des Gesundheitswesens 2020. [Zugriff: 19.03.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2020.pdf.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-20 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 3-20: 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) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eptinezumab (VYEPTI®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen <i>und</i> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 100 mg alle 12 Wochen (Empfohlene Dosis ^c)	4,3	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population a				
Metoprolol (z. B. Metoprolol AbZ®) <i>Tabletten, Retardtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 100 mg täglich <i>bis</i> 1x 200 mg täglich	365	1
Propranolol (z. B. Dociton®) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 2x 40 mg täglich <i>bis</i> 3x 40 mg täglich	365	1
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®) <i>Hartkapseln</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Begrenzte Therapie auf 6 Monate <u>Anfangsdosis</u> 1x 5 mg täglich (über 65 Jahre) <i>bis</i> 1x 10 mg täglich (unter 65 Jahre) <u>Erhaltungsdosis</u> 1x 5 mg jeden 2. Tag <i>oder</i> 1x 10 mg an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von 2 behandlungsfreien Tagen	121 bis 146 ^b	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Topiramamat (z. B. Topamax [®]) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 2x 50 mg täglich	365	1
Amitriptylin (z. B. Amineurin [®]) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 25 mg täglich <i>bis</i> 1x 75 mg täglich	365	1
Botulinumtoxin A (Botox [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 155 Einheiten alle 12 Wochen <i>bis</i> 1x 195 Einheiten alle 12 Wochen	4,3	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population b				
Erenumab (Aimovig [®]) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 70 mg alle 4 Wochen (Empfohlene Dosis ^d)	13	1
Galcanezumab (Emgality [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 120 mg monatlich	12	1
Fremanezumab (Ajovy [®]) <i>Injektionslösung in Fertigspritze</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 675 mg alle 3 Monate <i>oder</i> 1x 225 mg monatlich	4 bis 12	1
Best Supportive Care	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Keine Angaben möglich		
<p>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.</p> <p>^aDie Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sind auf eine Nachkommastelle gerundet.</p> <p>^bGemäß der Fachinformation sollte die Anfangsdosis nicht länger verabreicht werden als dies zur Symptomlinderung notwendig ist. Üblicherweise beträgt diese Dauer nicht länger als 2 Monate. Die Behandlung sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei der Rückkehr der zu behandelnden Symptome wieder aufgenommen werden.</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>^cGemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 100 mg, die alle 12 Wochen appliziert wird. Einige Patienten können auch von einer Dosierung von 300 mg alle 12 Wochen profitieren, welche ebenfalls von der Zulassung umfasst ist.</p> <p>^dGemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 70 mg, die alle 4 Wochen appliziert werden. Einige Patienten können auch von einer Dosierung von 1x 140 mg alle 4 Wochen profitieren, welche ebenfalls von der Zulassung umfasst ist.</p>				

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

In Tabelle 3-20 ist der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen mit Eptinezumab und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Botulinumtoxin A, Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab und Best Supportive Care dargestellt.

Die in Tabelle 3-20 angegebenen Dosierungen beziehen sich auf die regelhaft empfohlenen Dosierungen und Dosisspannen. Höhere oder niedrigere Dosierungen, die nicht der Standarddosierung entsprechen, sind nicht dargestellt. Dies entspricht einem gängigen Vorgehen des G-BA, und zwar sowohl in Bezug auf bewertete Arzneimittel als auch in Bezug auf Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurden. So wurde zum Beispiel für den Beschluss zu Tildrakizumab eine Dosis von 100 mg als alleinige Berechnungsgrundlage für die Therapiekosten herangezogen [1], obwohl gemäß Fachinformation einzelne Patienten auch von einer höheren Dosis von 200 mg profitieren können [2]. In Analogie zu diesem Verfahren ist die Kostendarstellung für Eptinezumab und Erenumab – die beiden Wirkstoffe, für die zwei Dosierungen zur Verfügung stehen – auf die empfohlenen Dosierungen von 1x 100 mg alle 12 Wochen bzw. 1x 70 mg alle 4 Wochen beschränkt. Die Darstellung ist konsistent mit einer festgelegten DDD von 2,5 mg für Erenumab [3], welches der empfohlenen Dosierung von 70 mg in einem Zeitraum von 28 Tagen entspricht. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierliche Therapien ohne zeitliche Einschränkungen. Eine Ausnahme bildet hierbei einzig Flunarizin mit einer begrenzten Therapiedauer. Pro Behandlung wird eine Behandlungsdauer von 1 Tag zugrunde gelegt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Eptinezumab (VYEPTI®)

Eptinezumab wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat [4]. Die empfohlene Dosis beträgt gemäß Fachinformation 100 mg Eptinezumab, verabreicht als intravenöse Infusion alle 12 Wochen. Weiterhin können einige Patienten von

einer Dosis von 300 mg Eptinezumab profitieren, ebenfalls als intravenöse Infusion alle 12 Wochen [4].

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population a

Metoprolol

Gemäß der Fachinformation ist Metoprolol zugelassen zur Migräneprophylaxe. Die empfohlene Dosis von Metoprololtartrat beträgt 1x 100 mg bis 1x 200 mg täglich (entsprechend 1 Tablette à 100 mg bzw. 1 Retardtablette à 200 mg oder 2 Tabletten à 100 mg) [5, 6].

Propranolol

Gemäß der Fachinformation ist Propranolol zugelassen zur Migräneprophylaxe. Die übliche Anfangsdosis beträgt 2x 40 mg bis 3x 40 mg Propranololhydrochlorid täglich. Die nachfolgende Dosierung und das Intervall müssen jeweils individuell ermittelt werden [7]. Zur näherungsweisen Abschätzung wird auch für die Erhaltungstherapie die Dosierung von 2x 40 mg bis 3x 40 mg täglich angesetzt.

Flunarizin

Gemäß der Fachinformation ist Flunarizin 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.

Für Personen über 65 Jahren beträgt die Anfangsdosis Flunarizin 1x 5 mg täglich und für Personen unter 65 Jahren 1x 10 mg täglich. Diese sollte nicht länger gegeben werden als es zur Symptomlinderung notwendig ist. Üblicherweise ist dieser Zeitraum nicht länger als 2 Monate.

Vorausgesetzt der Patient spricht auf die Behandlung an und eine Weiterbehandlung ist notwendig, sollte die bisherige Dosis Flunarizin reduziert werden. Die Erhaltungsdosis kann entweder als 1x 5 mg jeden 2. Tag oder als 1x 10 mg an 5 aufeinander folgenden Tagen, gefolgt von 2 behandlungsfreien Tagen, eingenommen werden. In jedem Fall sollte die Behandlung mit Flunarizin nach spätestens 6 Monaten abgebrochen werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder aufgenommen werden [8].

Topiramate

Gemäß der Fachinformation ist Topiramate zugelassen bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Zu Beginn sollte eine Titration mit 1x 25 mg am Abend über eine Woche erfolgen. Die empfohlene Gesamtdosis von Topiramate beträgt 2x 50 mg (\cong 100 mg) täglich. Einige Patienten können von einer abweichenden Tagesdosis von 50 mg pro Tag oder 200 mg pro Tag profitieren, wobei aufgrund erhöhter Inzidenzen an Nebenwirkungen zur Vorsicht geraten wird [9].

Amitriptylin

Gemäß der Fachinformation ist Amitriptylin zugelassen zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1x 10 mg bis 1x 25 mg täglich, jeweils eingenommen am Abend. Abhängig von der Verträglichkeit kann diese Dosis alle 3 bis 7 Tage um 10 mg bis 25 mg täglich gesteigert werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis von Amitriptylin beträgt 1x 25 mg bis 1x 75 mg täglich am Abend.

Die tägliche Dosis kann alternativ in zwei einzelnen Dosen eingenommen werden. Einzeldosen von über 75 mg Amitriptylin, sowie Gesamtdosen von über 100 mg, sollten nur mit Vorsicht eingenommen werden [10, 11].

Botulinumtoxin A (Clostridium botulinum Toxin Typ A, Botox®)

Gemäß der Fachinformation ist Botulinumtoxin A (Botox®) zugelassen zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen und die auf prophylaktische Migräne-Medikationen nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 1x 155 Einheiten bis 1x 195 Einheiten alle 12 Wochen, verabreicht als intramuskuläre Injektion in 31 bis zu 39 Stellen [12].

Die Verabreichung von Botulinumtoxin A (Botox®) sollte ausschließlich unter Aufsicht von bzw. durch Neurologen erfolgen, welche auf die Behandlung von chronischer Migräne spezialisiert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population b

Erenumab (Aimovig®)

Erenumab (Aimovig®) ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosis beträgt gemäß Fachinformation 1x 70 mg alle 4 Wochen, verabreicht als subkutane Injektion. Weiterhin können manche Patienten von einer höheren Dosis von 1x 140 mg alle 4 Wochen profitieren, ebenfalls als subkutane Injektion. Diese kann auch als 2x 70 mg Injektion verabreicht werden [13].

Galcanezumab (Emgality®)

Galcanezumab (Emgality®) ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt gemäß Fachinformation 1x 120 mg monatlich, verabreicht als subkutane Injektion. Der Beginn der Behandlung wird durch eine Anfangsdosis von 2x 120 mg Galcanezumab eingeleitet [14].

Fremanezumab (Ajovy®)

Fremanezumab (Ajovy®) ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosis beträgt gemäß Fachinformation 1x 225 mg monatlich oder 1x 675 mg alle 3 Monate, jeweils verabreicht als subkutane Injektion [15]. Die

vierteljährliche Dosierungsoption wird als drei einzelne Injektionen à 225 mg an einem Tag verabreicht [16].

Best Supportive Care

Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Für Patienten mit Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht mehr in Frage kommen, umfasst dies sowohl eine ausreichende Behandlung der akuten Attacken als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen. Art und Umfang der Maßnahmen sind dabei patientenindividuell unterschiedlich, so dass keine genauen Angaben möglich sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eptinezumab (VYEPTI®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 100 mg alle 12 Wochen (Empfohlene Dosis ^c)	4,3
	<i>und</i> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population a			
Metoprolol (z. B. Metoprolol AbZ®) <i>Tabletten, Retardtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 100 mg täglich <i>bis</i> 1x 200 mg täglich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Propranolol (z. B. Dociton [®]) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 2x 40 mg täglich <i>bis</i> 3x 40 mg täglich	365
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis [®]) <i>Hartkapseln</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Bis zu 6 Monate <u>Anfangsdosis</u> 1x 5 mg täglich (über 65 Jahre) <i>bis</i> 1x 10 mg täglich (unter 65 Jahre) <u>Erhaltungsdosis</u> 1x 5 mg jeden 2. Tag <i>oder</i> 1x 10 mg an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von 2 behandlungsfreien Tagen	121 <i>bis</i> 146 ^b
Topiramamat (z. B. Topamax [®]) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 2x 50 mg täglich	365
Amitriptylin (z. B. Amineurin [®]) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 25 mg täglich <i>bis</i> 1x 75 mg täglich	365
Botulinumtoxin A (Botox [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 155 Einheiten alle 12 Wochen <i>bis</i> 1x 195 Einheiten alle 12 Wochen	4,3
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population b			
Erenumab (Aimovig [®]) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 70 mg alle 4 Wochen (Empfohlene Dosis ^d)	13
Galcanezumab (Emgality [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 120 mg monatlich	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Fremanezumab (Ajovy®) <i>Injektionslösung in Fertigspritze</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Kontinuierlich 1x 675 mg alle 3 Monate <i>oder</i> 1x 225 mg monatlich	4 bis 12
Best Supportive Care	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Keine Angaben möglich.	
<p><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></p> <p>^aDie Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sind auf eine Nachkommastelle gerundet.</p> <p>^bGemäß der Fachinformation sollte die Anfangsdosis nicht länger verabreicht werden als dies zur Symptomlinderung notwendig ist. Üblicherweise beträgt diese Dauer nicht länger als 2 Monate. Die Behandlung sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei der Rückkehr der zu behandelnden Symptome wieder aufgenommen werden.</p> <p>^cGemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 100 mg, die alle 12 Wochen appliziert wird. Einige Patienten können auch von einer Dosierung von 300 mg alle 12 Wochen profitieren, welche ebenfalls von der Zulassung umfasst ist.</p> <p>^dGemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 70 mg, die alle 4 Wochen appliziert werden. Einige Patienten können auch von einer Dosierung von 1x 140 mg alle 4 Wochen profitieren, welche ebenfalls von der Zulassung umfasst ist.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eptinezumab (VYEPTI®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen <i>und</i> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	4,3	100 mg ^b <i>(1 Durchstechflasche à 100 mg)</i>	430 mg ^b <i>(4,3 Durchstechflaschen)</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population a				
Metoprolol (z. B. Metoprolol AbZ®) <i>Tabletten, Retardtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	365	100 mg <i>(1 Tablette à 100 mg)</i> <i>bis</i> 200 mg <i>(1 Retardtablette à 200 mg)</i>	36.500 mg <i>(365 Tabletten)</i> <i>bis</i> 73.000 mg <i>(365 Retardtabletten)</i>
Propranolol (z. B. Dociton®) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	365	80 mg <i>(2 Filmtabletten à 40 mg)</i> <i>bis</i> 120 mg <i>(3 Filmtabletten à 40 mg)</i>	29.200 mg <i>(730 Filmtabletten)</i> <i>bis</i> 43.800 mg <i>(1.095 Filmtabletten)</i>
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®) <i>Hartkapseln</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	121 bis 146	5 mg <i>(1 Hartkapsel à 5 mg)</i>	605 mg <i>(121 Hartkapseln)</i>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<i>bis</i> 10 mg (1 Hartkapsel à 10 mg)	<i>bis</i> 1.460 mg (146 Hartkapseln)
Topiramate (z. B. Topamax [®]) Filmtabletten	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	365	100 mg (2 Filmtabletten à 50 mg)	36.500 mg (730 Filmtabletten)
Amitriptylin (z. B. Amineurin [®]) Filmtabletten	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	365	25 mg (1 Filmtablette à 25 mg) <i>bis</i> 75 mg (1 Filmtablette à 75 mg)	9.125 mg (365 Filmtabletten) <i>bis</i> 27.375 mg (365 Filmtabletten)
Botulinumtoxin A (Botox [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	4,3	155 Einheiten (2 Durchstechflasche à 100 Einheiten) <i>bis</i> 195 Einheiten (2 Durchstechflaschen à 100 Einheiten)	666,5 Einheiten (8,6 Durchstechflaschen) <i>bis</i> 838,5 Einheiten (8,6 Durchstechflaschen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population b				
Erenumab (Aimovig [®]) Injektionslösung im Fertigpen	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	13	70 mg ^c (1 Fertigpen à 70 mg)	910 mg ^c (13 Fertigpens)
Galcanezumab (Emgality [®])	Patienten, die nicht für eine konventionelle	12	120 mg (1 Fertigpen à 120 mg)	1.440 mg (12 Fertigpens)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Migräneprophylaxe in Frage kommen			
Fremanezumab (Ajovy®) <i>Injektionslösung in Fertigspritze</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	4 bis 12	675 mg (3 Fertigspritzen à 225 mg) oder 225 mg (1 Fertigspritze à 225 mg)	2.700 mg (12 Fertigpens)
Best Supportive Care	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Keine Angaben möglich.		
<p>^aDie Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sind auf eine Nachkommastelle gerundet.</p> <p>^bBasierend auf der empfohlenen Dosierung von 1x 100 mg alle 12 Wochen. Für die höhere Dosierung von 300 mg alle 12 Wochen werden mit den aktuelle auf dem Markt verfügbaren Vials/Packungen 3 Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. In diesem Fall erhöht sich der Verbrauch/Jahr auf 1.290 mg (12,9 Durchstechflaschen).</p> <p>^cBasierend auf der empfohlenen Dosierung von 1x 70 mg alle 4 Wochen. Für die höhere Dosierung von 140 mg pro Gabe (1 Fertigpen à 140 mg) erhöht sich der maximale Jahresverbrauch auf 1.820 mg (13 Fertigpens).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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).

Tabelle 3-22 stellt den Verbrauch pro Gabe sowie den durchschnittlichen Jahresverbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die Angaben werden im Folgenden erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel

Eptinezumab (VYEPTI®)

Die empfohlene Dosis von Eptinezumab (VYEPTI®) beträgt gemäß Fachinformation 1x 100 mg alle 12 Wochen [4]. Eptinezumab ist in Durchstechflaschen zu je 100 mg als Konzentrat (100 mg/ml) im deutschen Markt verfügbar. Für die Anwendung wird 1 ml des Konzentrats aus einer Durchstechflasche entnommen und dieses in 100 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt [4]. Aus der Applikationsfrequenz von 1x alle 12 Wochen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 430 mg Eptinezumab. Dies entspricht 4,3 Durchstechflaschen zu je 100 mg.

Für Patienten, die die höhere Dosierung von 300 mg alle 12 Wochen erhalten, werden 3 ml desselben Konzentrats aus 3 Durchstechflaschen ebenfalls in 100 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 1290 mg. Dies entspricht 12,9 Durchstechflaschen zu je 100 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population a

Metoprolol

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Metoprolol 1x 100 mg bis 1x 200 mg Metoprololtartrat täglich [5, 6]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 36.500 mg bis 73.000 mg bzw. 365 Tabletten à 100 mg bis 365 Retardtabletten à 200 mg

Propranolol

Gemäß der Fachinformation beträgt die übliche Anfangsdosis von Propranolol 2x 40 mg bis 3x 40 mg täglich. Die nachfolgende Dosierung und das Intervall müssen jeweils individuell ermittelt werden [7]. Wird die übliche Anfangsdosis für den Verbrauch herangezogen, so ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 29.200 mg bis 43.800 mg bzw. 730 bis 1.095 Filmtabletten à 40 mg.

Flunarizin

Für den Jahresverbrauch von Flunarizin wird der bisherigen Spruchpraxis des G-BA gefolgt und eine Spanne für maximal 6 Monate Therapie gebildet [17-19].

Die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 1x 5 mg täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden 2. Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 1x 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis 5 Tage Flunarizin gefolgt von 2 behandlungsfreien Tagen berechnet [8].

Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 605 mg bis 1.460 mg bzw. 121 Hartkapseln à 5 mg bis 146 Hartkapseln à 10 mg.

Topiramat

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Gesamtdosis von Topiramat 2x 50 mg täglich [9]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 36.500 mg bzw. 730 Filmtabletten à 50 mg.

Amitriptylin

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Amitriptylin 1x 25 mg bis 1x 75 mg täglich [10]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 9.125 mg bis 27.375 mg bzw. 365 Filmtabletten à 25 mg bis 365 Filmtabletten à 75 mg.

Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botulinumtoxin A, Botox®)

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Botulinumtoxin A (Botox®) 1x 155 Einheiten bis 1x 195 Einheiten alle 12 Wochen [12]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 666,5 Einheiten bis 838,5 Einheiten bzw. jeweils 8,6 Durchstechflaschen à 100 Einheiten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population b**Erenumab (Aimovig®)**

Die empfohlene Dosis von Erenumab (Aimovig®) beträgt gemäß Fachinformation 1x 70 mg alle 4 Wochen. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 910 mg bzw. 13 Fertigpens à 70 mg.

Weiterhin können manche Patienten von einer höheren Dosis von 1x 140 mg alle 4 Wochen profitieren [20]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 1.820 mg bzw. 13 Fertigpens à 140 mg.

Galcanzumab (Emgality®)

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Galcanzumab (Emgality®) beträgt gemäß Fachinformation 1x 120 mg monatlich [14]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 1.440 mg bzw. 12 Fertigpens à 120 mg.

Fremanezumab (Ajovy®)

Die empfohlene Dosis von Fremanezumab (Ajovy®) beträgt gemäß Fachinformation 1x 225 mg monatlich oder 1x 675 mg alle 3 Monate [15]. Die vierteljährliche Dosierungsoption wird als 3x 225 mg an einem Tag verabreicht.

Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 2.700 mg bzw. 12 Fertigpens à 225 mg.

Best Supportive Care

Art und Umfang der Maßnahmen, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Fragestellung b2) umfasst sind, sind patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht im Sinne eines Arzneimittelverbrauches quantifizierbar.

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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		
Eptinezumab (VYEPTI®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	VYEPTI® 1 St 100 mg PZN: 18004381 AVP: 1.392,65 €	1.314,40 € [1,77 € ^{a)} ; 76,48 € ^{b)}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population a		
Metoprolol (z. B. Metoprolol AL®) Tabletten,	METOPROLOL AL 100 Tabletten 100 St 100 mg PZN: 4751513 Festbetrag: 14,07 €	12,08 € [1,77 € ^{a)} ; 0,22 € ^{c)}]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<i>Retardtabletten</i>	METOHEXAL 200 retard Tabl. 100 St 200 mg PZN: 3913089 Festbetrag: 19,47 €	17,05 € [1,77 € ^a]; 0,65 € ^c]
Propranolol (z. B. Dociton [®]) <i>Filmtabletten</i>	DOCITON 40 mg Filmtabletten 100 St 40 mg PZN: 1801498 Festbetrag: 19,46 €	17,04 € [1,77 € ^a]; 0,65 € ^c]
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis [®]) <i>Hartkapseln</i>	FLUNARIZIN acis 5 mg Hartkapseln 50 St 5 mg PZN: 8535812 Festbetrag: 22,66 €	19,99 € [1,77 € ^a]; 0,90 € ^c]
	FLUNARIZIN acis 5 mg Hartkapseln 100 St 5 mg PZN: 8535829 Festbetrag: 32,78 €	29,31 € [1,77 € ^a]; 1,70 € ^c]
	FLUNARIZIN acis 10 mg Hartkapseln 50 St 10 mg PZN: 8535841 Festbetrag: 33,37 €	29,85 € [1,77 € ^a]; 1,75 € ^c]
	FLUNARIZIN acis 10 mg Hartkapseln 100 St 10 mg PZN: 8535858 Festbetrag: 52,62 €	47,58 € [1,77 € ^a]; 3,27 € ^c]
Topiramate (z. B. Topiramate Hexal [®]) <i>Filmtabletten</i>	TOPIRAMAT HEXAL 50 mg Filmtabletten 200 St 50 mg PZN: 2217525 Festbetrag: 83,63 €	76,14 € [1,77 € ^a]; 5,72 € ^c]
Amitriptylin (z. B. Amineurin [®]) <i>Filmtabletten, Tabletten</i>	AMINEURIN 25 Filmtabletten 100 St 25 mg PZN: 3634372 Festbetrag: 18,56 €	16,21 € [1,77 € ^a]; 0,58 € ^c]
	AMITRIPTYLIN-CT 75 mg Tabletten 100 St 75 mg PZN: 4355697 Festbetrag: 31,92 €	28,52 € [1,77 € ^a]; 1,63 € ^c]
Botulinumtoxin A (Botox [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	BOTOX Multipack 3x100 Allergan-E. P.z.H.e.Inj.-L. 3 St 100 E. PZN: 3136734 AVP: 1.300,67 €	1.227,51 € [1,77 € ^a]; 71,39 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population b		
Erenumab (Aimovig®) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	AIMOVIG 70 mg Injektionslösung im Fertigpen 3 St 70 mg PZN: 14292176 AVP: 1.465,34 €	1.383,06 € [1,77 € ^a ; 80,51 € ^b]
	AIMOVIG 140 mg Injektionslösung im Fertigpen 3 St 140 mg PZN: 14441794 AVP: 1.465,34 €	1.383,06 € [1,77 € ^a ; 80,51 € ^b]
Galcanezumab (Emgality®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	EMGALITY 120 mg Injektionslösung i.e.Fertigpen 3 St 120 mg PZN: 14445728 AVP: 1.465,34 €	1.383,06 € [1,77 € ^a ; 80,51 € ^b]
Fremanezumab (Ajoovy®) <i>Injektionslösung in Fertigspritze</i>	AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze 3 St 225 mg PZN: 14338814 AVP: 1.312,25 €	1.310,48 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Best Supportive Care	Keine Angaben möglich.	
^a Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ^b Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V ^c Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V P.z.H.e.Inj.-L.: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung AVP: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-23 sind die Apothekenabgabepreise bzw. Festbeträge und die GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Eptinezumab sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Für die in Vertrieb befindlichen Arzneimittel wird der Preisstand gemäß ABDA-Artikelstamm (Online-Version)⁸ vom 15.07.2022 dargestellt, sowie die für Eptinezumab gemeldeten Angaben. Die Preise sind inkl. 19% MwSt. zu verstehen.

⁸ Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Ausgewiesen sind alle verordnungsfähigen Handelsformen der Präparate, Importarzneimittel werden nicht berücksichtigt. Die Kosten eines Präparates werden als Kosten pro Packung nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße als Apothekenabgabepreis angegeben. Die für die GKV relevanten Kosten ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom angegebenen Apothekenverkaufspreis (AVP). Folgende Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers finden – soweit zutreffend – in der Kalkulation Berücksichtigung:

- Rabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche und nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 6% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V,
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V in Höhe von 10% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer
- Fixer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77€ pro Packung für verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Festbetragsarzneimittel kann zwar ein Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V („Generikarabatt“) anfallen, dieser kann jedoch durch Preissenkungen reduziert oder vollständig abgelöst werden und entfällt automatisch, wenn der jeweilige AVP des generischen Festbetragsarzneimittels mindestens 30 % unter dem jeweils gültigen Festbetrag liegt. Aus Gründen eines einheitlichen Vorgehens wird der Generikarabatt daher bei festbetragsgeregelten Wirkstoffen pauschal angesetzt.

Weiterführend werden die wirtschaftlichsten Handelsformen je Arzneimittel beschrieben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Eptinezumab (VYEPTI®)

Eptinezumab (VYEPTI®) ist in 1 Packungsgröße (1 Durchstechflasche à 100 mg) am Markt verfügbar.

Der AVP von 1 Durchstechflasche à 100 mg ist mit 1.392,65 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (76,48 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.314,40 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population a

Metoprolol

Der Festbetrag von Metoprolol (z. B. Metoprolol AL[®]) 100 Tabletten à 100 mg ist mit 14,07 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (0,22 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 12,08 €.

Der Festbetrag von Metoprolol (z. B. Metohexal[®]) 100 Retardtabletten à 200 mg ist mit 19,47 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (0,65 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 17,05 €.

Propranolol

Der Festbetrag von Propranolol (z. B. Dociton[®]) 100 Filmtabletten à 40 mg ist mit 19,46 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (0,65 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 17,04 €.

Flunarizin

Der Festbetrag von Flunarizin (z. B. Flunarizin acis[®]) 50 Hartkapseln à 5 mg ist mit 22,66 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (0,90 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 19,99 €. Für die Packung 100 Hartkapseln à 5 mg ist der Festbetrag mit 32,78 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (1,70 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 29,31 €.

Der Festbetrag von Flunarizin (z. B. Flunarizin acis[®]) 50 Hartkapseln à 10 mg ist mit 33,37 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (1,75 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 29,85 €. Für die Packung 100 Hartkapseln à 10 mg ist der Festbetrag mit 52,62 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (3,27 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 47,58 €.

Topiramamat

Der Festbetrag von Topiramamat (z. B. Topiramamat Hexal[®]) 200 Filmtabletten à 50 mg ist mit 83,63 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (5,72 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 76,14 €.

Amitriptylin

Der Festbetrag von Amitriptylin (z. B. Amineurin®) 100 Filmtabletten à 25 mg ist mit 18,56 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (0,58 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 16,21 €.

Der Festbetrag von Amitriptylin (z. B. Amitriptylin-CT®) 100 Filmtabletten à 75 mg ist mit 31,92 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabattes nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (1,63 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 28,52 €.

Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botulinumtoxin A, Botox®)

Der AVP von Botulinumtoxin A (Botox®) 3 Durchstechflaschen à 100 Einheiten ist mit 1.300,67 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (71,39 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.227,51 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population b**Erenumab (Aimovig®)**

Der AVP von Erenumab (Aimovig®) 3 Fertigpens à 70 mg und 3 Fertigpens à 140 mg ist preisgleich mit 1.465,34 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des preisgleichen Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (80,51 €) ergeben sich jeweils preisgleiche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.383,06 €.

Galcanezumab (Emgality®)

Der AVP von Galcanezumab (Emgality®) 3 Fertigpens à 120 mg ist mit 1.465,34 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (80,51 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.383,06 €.

Fremanezumab (Ajovy®)

Der AVP von Fremanezumab (Ajovy®) 3 Fertigspritzen à 225 mg ist mit 1.312,25 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.310,48 €.

Best Supportive Care

Art und Umfang der Maßnahmen, die mit dem Begriff Best Supportive Care umfasst sind, sind patientenindividuell unterschiedlich und die entsprechenden Kosten daher nicht eindeutig quantifizierbar.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 Fachinformation 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 3.2.5). 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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				
Eptinezumab (VYEPTI®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen und Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Zuschlag für eine intravenöse Infusion (mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten)	1x je Gabe	4,3

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Eptinezumab (VYEPTI®)

Gemäß der Fachinformation wird Eptinezumab (VYEPTI®) als intravenöse Infusion verabreicht [4]. Diese Applikation unterscheidet sich von den Applikationswegen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die entweder oral (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin), intramuskulär (Botulinumtoxin A) oder subkutan (Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab) angewendet werden. Die Kosten für diese Leistung fallen bei jeder Gabe an und sind im EBM-Katalog mit einer Gebührenordnungsposition gelistet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Populationen a und b

Bei der Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich gemäß den Angaben der zugehörigen Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel Eptinezumab.

Aus dem Vergleich der Fachinformationen ergibt sich, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen und mit Topiramate behandelt werden sollen, vor dem Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchzuführen ist, da

eine Schwangerschaft eine Kontraindikation der Behandlung darstellt [9]. Dies ist in den Verfahren von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab vom G-BA jedoch nicht als zusätzliche Kosten für die Behandlung mit Topiramamat berücksichtigt worden und wird daher für die vorliegende Kostendarstellung ebenfalls nicht angesetzt [17-19].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für eine intravenöse Infusion (mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten) GOP 02100	7,55 €
GOP: Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen basieren auf den GOP des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 3. Quartal 2022 [21]. Den Kosten pro Leistung liegt jeweils ein Punktwert von 11,2662 Cent zu Grunde [22].

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eptinezumab (VYEPTI®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen und	Zuschlag für eine intravenöse Infusion (mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten) GOP 02100	32,47 €

	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen		
--	--	--	--

Sonstige GKV-Leistungen

Gemäß der Fachinformation muss Eptinezumab (VYEPTI®) vor der Verabreichung verdünnt werden. Die Verdünnung ist von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken durchzuführen, um die Sterilität der zubereiteten Infusionslösung sicherzustellen [4]. Bei einer regelhaft zu erwartenden unmittelbar vor Applikation erfolgenden Herstellung der Infusionslösung in der Arztpraxis fallen mithin keine sonstigen GKV-Leistungen an.

Für die konventionellen Migräneprophylaktika Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Botulinumtoxin A, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Patientenpopulation a festgelegt wurden, sowie für die Wirkstoffe Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab (Vergleichstherapien in Patientenpopulation b), fallen ebenfalls keine sonstigen GKV-Leistungen an.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Eptinezumab (VYEPTI®) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen <i>und</i> Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	5.651,92 € ^b	32,47 €	0,00 €	5.684,39 € ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population a)					
Metoprolol (z. B. Metoprolol AbZ®) <i>Tabletten, Retardtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	44,09 € <i>bis</i> 62,23 €	0,00 €	0,00 €	44,09 € <i>bis</i> 62,23 €
Propranolol (z. B. Dociton®) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	124,39 € <i>bis</i> 186,59 €	0,00 €	0,00 €	124,39 € <i>bis</i> 186,59 €
Flunarizin (z. B. Flunarizin acis®) <i>Hartkapseln</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	49,30 € <i>bis</i> 77,43 €	0,00 €	0,00 €	49,30 € <i>bis</i> 77,43 €
Topiramat (z. B. Topiramat Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	277,91 €	0,00 €	0,00 €	277,91 €
Amitriptylin (z. B. Amineurin®) <i>Filmtabletten</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	59,17 € <i>bis</i> 104,10 €	0,00 €	0,00 €	59,17 € <i>bis</i> 104,10 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	laxe in Frage kommen				
Botulinumtoxin A (Botox [®]) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	3.518,86 €	0,00 €	0,00 €	3.518,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Population b					
Erenumab (Aimovig [®]) <i>Injektionslösung im Fertigpen</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	5.993,26 €	0,00 €	0,00 €	5.993,26 €
Galcanezumab (Emgality [®]) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	5.532,24 €	0,00 €	0,00 €	5.532,24 €
Fremanezumab (Ajovy [®]) <i>Injektionslösung in Fertigspritze</i>	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	5.241,92 €	0,00 €	0,00 €	5.241,92 €
Best Supportive Care	Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>^aFür die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patienten und Jahr wird die ungerundete Anzahl an Packungen zugrunde gelegt.</p> <p>^bBasierend auf der empfohlenen Dosierung von 1x 100 mg alle 12 Wochen. Für die höhere Dosierung von 300 mg und unter Verwendung der zum aktuellen Zeitpunkt im Markt verfügbaren Packung würden für die Behandlung mit Eptinezumab höhere Arzneimittelkosten von 16.955,76 € anfallen.</p> <p>^cBasierend auf der empfohlenen Dosierung von 1x 100 mg alle 12 Wochen. Für die höhere Dosierung von 300 mg und unter Verwendung der zum aktuellen Zeitpunkt im Markt verfügbaren Packung würden für die Behandlung mit Eptinezumab höhere Kosten von 16.988,23 € anfallen.</p>					

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.

Eptinezumab hat gegenüber BSC einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, für die eine konventionelle Therapie nicht in Frage kommt, weil sie nicht ausreichend wirksam war, zu starke Nebenwirkungen auftraten oder Kontraindikation bestehen (Patientenpopulation b). Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Die entsprechenden Daten und der jeweils resultierende Zusatznutzen sind in Modul 4 beschrieben. Basierend auf den G-BA-Bewertungsverfahren wird die Größe dieser Population auf 15.100 – 16.200 Patienten geschätzt (s. Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5). Es wird davon ausgegangen, dass die Verordnung von Eptinezumab entsprechend der Sachlage für die anderen CGRP-Antagonisten nur in dieser Patientenpopulation b wirtschaftlich ist.

Eptinezumab ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels aufweisen. Es liegen keine verlässlichen Informationen darüber vor, für wie viele Patienten eine entsprechende Unverträglichkeit anzunehmen ist. In den pivotalen Zulassungsstudien PROMISE-1 und PROMISE-2 wurden ausschließlich milde bis moderate Reaktionen auf die Studienmedikation beobachtet, die in der Regel am Tag der Infusion selbst wieder abklagen. Entsprechende Ereignisse traten bei Behandlung mit 300 mg Eptinezumab häufiger auf als bei Behandlung mit 100 mg Eptinezumab. Sofern die Überempfindlichkeitsreaktion nicht schwerwiegend ist, liegt die Fortsetzung der Behandlung im Ermessen des behandelnden Arztes [4]. In der Studie DELIVER traten bei 2 Patienten, die mit 300 mg Eptinezumab behandelt wurden, schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen auf (< 1 %). Die Infusion wurde bei diesen Patienten abgebrochen und die Patienten aus der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Bei Behandlung mit 100 mg Eptinezumab (empfohlene Dosierung) wurden entsprechende Ereignisse auch in der Studie DELIVER nicht beobachtet. Aufgrund der generellen Unsicherheit bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation und bei der Anzahl an Patienten mit Kontraindikation wird in Bezug auf Überempfindlichkeit keine Anpassung der Größe der Versorgungsanteile vorgenommen.

Patienten in Patientenpopulation b haben einen hohen Bedarf an einer wirksamen Therapie, die Therapieabbruchrate in der Studie DELIVER, die entsprechende Patienten eingeschlossen hat,

war dementsprechend niedrig: 3,7 % der Patienten, die mit Eptinezumab 100 mg oder 300 mg behandelt wurden, haben die Studie frühzeitig beendet (1,2 % beendeten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses). Abgesehen von den anderen CGRP-Antagonisten gibt es für Patienten, die auf konventionelle Therapien nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder für diese nicht geeignet sind, keine medikamentösen prophylaktischen Therapiealternativen. Aufgrund des schnellen Wirksamkeitseintritts und der niedrigen Applikationsfrequenz wird eine Präferenz für Eptinezumab angenommen. Zum derzeitigen Zeitpunkt lässt sich nicht abschätzen, inwieweit Patienten, die mit einem anderen CGRP-Antagonisten gut eingestellt sind, die Therapie wechseln werden. Es gibt keine medizinischen Gründe, die einem Wechsel zwischen den CGRP-Antagonisten entgegenstehen, auch nicht bei mangelnder Wirksamkeit der ersten Therapie [23].

In der Gesamtschau können die erwarteten Versorgungsanteile nicht verlässlich abgeschätzt werden. Die angegebene Größe der Population von 15.100 – 16.200 Patienten stellt zwar wahrscheinlich eine Unterschätzung dar (s. Abschnitt 3.2.4), gibt jedoch einen plausiblen Rahmen vor, indem sich die zu versorgende Patientenpopulation vermutlich bewegen wird.

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.

Die angenommenen Versorgungsanteile haben keinen Einfluss auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformation ermittelt worden.

Die Preisinformationen für das zu bewertende Arzneimittel werden von Lundbeck zur Verfügung gestellt. Die Preisinformationen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden dem ABDA-Artikelstamm (Online-Version, Stand 15.07.2022) entnommen.

Für die Identifizierung von regelhaften Unterschieden in Bezug auf zusätzliche GKV-Leistungen, die bei der Applikation der verschiedenen Arzneimittel anfallen, wurden die Fachinformationen herangezogen.

Die resultierenden Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) ergeben sich aus der Zusammenführung der Angaben in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tildrakizumab. [Zugriff: 27.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5723/2019-05-02_AM-RL-XII_Tildrakizumab_D-410_TrG.pdf.
2. Almirall (2018): Ilumetri 100 mg/200 mg; Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 06/2022 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2022): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.pdf?__blob=publicationFile.
4. Lundbeck (2022): Fachinformation zu Eptinezumab (VYEPTI), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Stand: Juli 2022]. [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf.

5. Hexal AG (1983): MetoHEXAL, Fachinformation [Stand: August 2019]. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/interface_hxmod_id_469_code_a4hsy_04656.php.
6. Aliud Pharma (1992): Metoprolol AL, Fachinformation [Stand: Oktober 2020]. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://fachwelt.aliud.de/media/3300/metoprolol-al_202010_veroeff20211116.pdf.
7. mibe GmbH Arzneimittel (1996): Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. acis Arzneimittel (1995): Flunarizin acis®; Fachinformation. Stand: August 2021 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Hexal AG (2009): Topiramate HEXAL® Filmtabletten, Fachinformation [Stand: 11/2021]. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/interface_hxmod_id_1407_code_v12r_50j74z.php.
10. Hexal AG (1989): Amineurin® Filmtabletten, Fachinformation [Stand Dezember 2021]. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/interface_hxmod_id_37_code_rjh1pt7_228.php.
11. AbZ Pharma (1998): Amitriptylin-CT Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. abbvie (2009): BOTOX 50/100/200 Allergan-Einheiten; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Novartis Pharma GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Erenumab (Aimovig), Modul 3. [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf.
14. Lilly Deutschland GmbH (2018): Emgality®; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Teva GmbH (2019): AJOVY 225 mg Injektionslösung® in Fertigspritze / Fertigpen; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Teva GmbH (2022): Gebrauchsinformation: Information für Patienten; AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigpen. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: https://www.teva.de/produkte/library/media/assets/de/pkg_insert/ajovy-225-mg-injektionslosung-in-fertigpen---4.pdf?pzn=16061423.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.
20. Novartis Pharma (2018): Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2022. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Aktuelles zu den Honorarverhandlungen 2022. [Zugriff: 22.07.2022]. URL: <https://www.kbv.de/html/2054.php>.
23. Diener HC, May A (2019): Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.dmgk.de/files/dmgk.de/Empfehlungen/030057_LL_CGRP_Addendum%20Migraene_2019_20.1.2020.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Migräne eingeleitet werden. Die Infusion von VYEPTI sollte von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden.

Die Notwendigkeit einer Dosisescalation sollte innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden. Im Falle einer Dosisumstellung sollte die erste Dosis nach dem neuen Schema am nächsten geplanten Dosierungstermin verabreicht werden.

Der Nutzen und die Fortführung der Behandlung sollten 6 Monate nach Behandlungsbeginn beurteilt werden. Jede weitere Entscheidung über die Fortführung der Behandlung sollte für jeden Patienten individuell getroffen werden.

Art der Anwendung

VYEPTI ist nur nach Verdünnung zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Nach der Verdünnung wird VYEPTI über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten infundiert.

Das verabreichende medizinische Fachpersonal sollte den Patienten während und nach der Infusion entsprechend der üblichen klinischen Praxis beobachten oder überwachen.

VYEPTI darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss vor der Verabreichung verdünnt werden. Die Verdünnung ist von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken durchzuführen, um die Sterilität der zubereiteten Infusionslösung sicherzustellen.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Vor dem Verdünnen sollte das Arzneimittel (Konzentrat in den Durchstechflaschen) einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nicht anwenden, wenn das Konzentrat sichtbare Partikel enthält oder trüb oder verfärbt ist (anders als klar bis leicht opalisierend, farblos bis bräunlich-gelb).

Sowohl für die 100 mg- als auch für die 300 mg-Dosis ist ein Beutel mit 100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verwenden, um die VYEPTI-Infusionslösung wie unten beschrieben herzustellen. Für die Vorbereitung der VYEPTI-Infusionslösung dürfen keine anderen intravenösen Verdünnungsmittel oder Volumina verwendet werden.

Der Infusionsbeutel mit VYEPTI-Infusionslösung ist vorsichtig zu drehen, um eine komplette Durchmischung zu erreichen. Nicht schütteln.

Nach der Verdünnung muss die VYEPTI-Infusionslösung innerhalb von 8 Stunden infundiert werden. Während dieser Zeit kann die VYEPTI-Infusionslösung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) oder gekühlt bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Wenn die VYEPTI-Infusionslösung bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt wird, muss sie vor der Infusion Raumtemperatur annehmen können. NICHT EINFRIEREN.

100 mg-Dosis VYEPTI

Zur Herstellung der VYEPTI-Infusionslösung sind 1,0 ml VYEPTI mit einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche zum Einmalgebrauch zu entnehmen. Den Inhalt von 1,0 ml (100 mg) in einen 100 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke injizieren.

300 mg-Dosis VYEPTI

Zur Herstellung der VYEPTI-Infusionslösung sind je 1,0 ml VYEPTI mit einer sterilen Nadel und Spritze aus 3 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch zu entnehmen. Den Inhalt von 3,0 ml (300 mg) in einen 100 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke injizieren.

Anleitungen für die Durchführung von Infusionen

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf eventuelle Partikel und Verfärbungen zu unterziehen, wann immer die Lösung oder das Behältnis dies zulassen. Nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit sichtbare Partikel enthält oder trübe erscheint oder eine Verfärbung aufweist.

VYEPTI 100 mg oder VYEPTI 300 mg wie verordnet über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten infundieren, nachdem der Inhalt der Durchstechflasche in einem 100 ml-Beutel mit 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verdünnt wurde. Verwenden Sie ein intravenöses Infusionsset mit einem Inline- oder Zusatzfilter von 0,2 oder 0,22 μ m. Nach

Abschluss der Infusion ist die Leitung mit 20 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu spülen.

Es dürfen keine anderen Arzneimittel über das Infusionsset verabreicht oder mit VYEPTI gemischt werden.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von VYEPTI bei Patienten ≥ 65 Jahre vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Pharmakokinetik von Eptinezumab nicht durch das Alter beeinflusst wurde.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VYEPTI bei Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht belegt. Es liegen derzeit keine Daten vor.

Eine Anwendung von VYEPTI bei Kindern unter 6 Jahren zur Prophylaxe von Migräne ist nicht vorgesehen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu gewährleisten, sollten die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patienten mit kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen

Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese (z. B. Hypertonie, ischämische Herzkrankheit) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten vor. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Kreislauferkrankungen und Hyperlipidämie liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.

Patienten mit neurologischen Erkrankungen in der Anamnese oder Patienten mit nicht kontrollierten und/oder unbehandelten psychiatrischen Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Für diese Patienten liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.

Schwerwiegende Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die innerhalb weniger Minuten nach der Infusion auftreten können, berichtet. Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen traten während der Infusion auf und waren nicht schwerwiegend. Tritt eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auf, muss die Verabreichung von VYEPTI sofort abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Wenn die Überempfindlichkeitsreaktion nicht schwerwiegend ist, liegt die Fortsetzung der Behandlung mit VYEPTI im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den einzelnen Patienten zu berücksichtigen ist.

Sonstige Bestandteile

VYEPTI enthält Sorbitol (E420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eptinezumab wird nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Daher werden Wechselwirkungen von Eptinezumab mit Begleitmedikamenten, die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, als unwahrscheinlich erachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eptinezumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zu Eptinezumab ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke passiert, daher kann Eptinezumab potenziell von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VYEPTI während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Eptinezumab in die Muttermilch, Wirkungen auf den gestillten Säugling oder die Auswirkungen auf die Milchbildung vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden wird, wobei die Konzentrationen bald danach auf niedrige Werte sinken. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann die Anwendung von Eptinezumab während der Stillzeit in Betracht gezogen werden, jedoch nur, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität

Die Wirkung von Eptinezumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Eptinezumab haben keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität gezeigt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Ein Annex IV wurde für Vyepti® nicht erstellt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Tabelle 3-28: Zusammenfassung von Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Ereignisse in Patienten mit vorab bestehendem Myokardinfarkt, Apoplektischem Insult, transienter ischämischer Attacke, instabiler Angina oder schlecht kontrollierter Hypertonie • Präeklampsie
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei schwangeren Frauen • Langzeitsicherheit

Tabelle 3-29: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Kardiovaskuläre Ereignisse in Patienten mit vorab bestehendem Myokardinfarkt, Apoplektischem Insult, transienter ischämischer	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Aufnahme der folgenden Hinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation: „Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese (z. B.	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Langzeitstudie zur kardiovaskulären Sicherheit und Verwendung im klinischen Alltag (Studie 19756N)

<p>Angriff, instabiler Angina oder schlecht kontrollierter Hypertonie</p>	<p>Hypertonie, ischämische Herzkrankheit) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten vor. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Kreislauferkrankungen und Hyperlipidämie liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.“</p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p>(Das Studienprotokoll soll dem PRAC zum Review innerhalb 3 Monate nach Zulassung übermittelt werden)</p>
<p>Präeklampsie</p>	<p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Aufnahme der folgenden Hinweise in Abschnitt 4.6 der Fachinformation: „Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eptinezumab bei Schwangeren vor.“ „Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VYEPTI während der Schwangerschaft vermieden werden.“</p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Eptinezumab Post-marketing Schwangerschaftsprogramm (Studie 19419N und Studie 19420N)</p>
<p>Fehlende Informationen</p>		
<p>Anwendung bei schwangeren Frauen</p>	<p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Aufnahme der folgenden Hinweise in Abschnitt 4.6 der Fachinformation: „Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eptinezumab bei Schwangeren vor.“ „Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VYEPTI während der Schwangerschaft vermieden werden.“</p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Eptinezumab Post-marketing Schwangerschaftsprogramm (Studie 19419N und Studie 19420N)</p>
<p>Langzeitsicherheit</p>	<p>Keine Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Langzeitstudie zur kardiovaskulären Sicherheit und Verwendung im klinischen Alltag (Studie 19756N)</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Es liegen keine Informationen über weitere Anforderungen vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Die Angaben in Abschnitt 3.4 entstammen der Fachinformation [1] und dem EPAR [2] des zu bewertenden Arzneimittels Eptinezumab (Vyepi[®]).

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. Lundbeck (2022): Fachinformation zu Eptinezumab (VYEPTI), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Stand: Juli 2022]. [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2022): European Public Assessment Report (EPAR) zu Vyepi (Eptinezumab). [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyepti-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-30 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravenöse Anwendung von Vyepti® (Eptinezumab)	„VYEPTI ist nur nach Verdünnung zur intravenösen Anwendung bestimmt.“ [1] Abschnitt 4.2; Seite 3	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juli 2022

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-30, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-30 bei.

Bei der Anwendung von Eptinezumab sind keine ärztlichen Leistungen erforderlich, die im aktuell gültigen EBM (3. Quartal 2022) noch nicht abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Lundbeck (2022): Fachinformation zu Eptinezumab (VYEPTI), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Stand: Juli 2022]. [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf.