

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Lasmiditan (RAYVOW®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 17.04.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse zur Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen .....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5HT	5-Hydroxytryptamin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
LTN	Lasmiditan
MBS	Am meisten belastendes Symptom (most bothersome symptom)
MIDAS	Migraine Disability Assessment Score
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 Verfahrensordnung (VerfO) für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung des Arzneimittels RAYVOW® mit dem neuen Wirkstoff Lasmiditan nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zum in 5. Kapitel § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 VerfO maßgeblichen Zeitpunkt wurde ausgesetzt. Die vorläufige Aussetzung endet nach Ablauf von 5 Monaten nach Inkrafttreten des Beschlusses vom 17. November 2022 über die Ausnahme von Lasmiditan von der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-5HT1-Agonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 zum 17. April 2023, da das Arzneimittel innerhalb der Aussetzungsfrist in Verkehr gebracht wurde.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lilly Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Eli Lilly Nederland B.V.
<b>Anschrift:</b>	Papendorpseweg 83 3528, BJ Utrecht Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Lasmiditan
<b>Handelsname:</b>	RAYVOW®
<b>ATC-Code:</b>	N02CC08
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	36571
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	17363557, 17363586, 17363592, 17363646
<b>ICD-10-GM-Code</b>	G43.- Migräne 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
<b>Alpha-ID</b>	I3594 Common-Migräne I3595 Gewöhnliche Migräne I3593 Migräne ohne Aura I81583 Abdominales Migräne-Syndrom I84488 Basiläre Migräne I3597 Echte Migräne I84600 Familiär-hemiplegische Migräne I3601 Hemiplegische Migräne I3598 Klassische Migräne I3599 Migraine accompagnée



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I3600 Migräne im Basilarisgebiet I84601 Migräne mit akut einsetzender Aura I3596 Migräne mit Aura I84648 Migräne mit Aura ohne Kopfschmerzen I84644 Migräne mit prolongierter Aura I77054 Migräne-Äquivalent I77056 Migräne-Status I28129 Status migraenosus I3602 Komplizierte Migräne I76572 Abdominale Migräne I3604 Chronische Migräne I3603 Moebius-Krankheit [Ophthalmoplegische Migräne] I3607 Morbus Moebius [Ophthalmoplegische Migräne] I3605 Ophthalmoplegische Migräne I3606 Periodische Lähmung des Nervus ophthalmicus [Ophthalmoplegische Migräne] I76573 Retinale Migräne I93640 Moebius-Syndrom I18419 Halbseitige Kopfschmerzen im Sinne von Migräne I18418 Hemikranie im Sinne von Migräne I65924 Idiopathische Migräne I65471 Migraine I18412 Migräne I18417 Migräneanfall I75550 Migräne-Kopfschmerzen I18415 Migränesyndrom I18413 Migräne-Variante I18416 Migräne-Zephalgie I18414 Vegetative Migräne</p>
--	---

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
RAYVOW® ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.	17.08.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b,c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten <sup>d</sup> (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen). (Ergänzungen in Fußnote c)
<p>5HT: 5-Hydroxytryptamin.  a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  c. Für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen ist die patientenindividuelle Therapie unter alleiniger Berücksichtigung von NSARs und Triptanen nach Auffassung des pU nicht ausreichend; sie reflektiert nicht vollständig die aktuelle deutsche AWMF-Kopfschmerzleitlinie und den klinischen Versorgungsalltag. In der besonderen Therapiesituation des Versagens auf verfügbare Akuttherapien darf bei der Wahl der alternativen Behandlungskonzepte nicht der Gesamtverlauf der Migräne-Erkrankung vernachlässigt werden, denn der Verlauf ist mit dem Auftreten der individuellen Attacken untrennbar miteinander verschränkt. Daher sind zusätzliche medikamentöse (z.B. Migräneprophylaxe) und nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z.B. Relaxationsbehandlung nach Jacobson) gemäß AWMF-Therapieleitlinie und unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung in Erwägung zu ziehen, und als ZVT im Rahmen der patientenindividuellen Therapie anzusehen.  d. Es wird keine Einschränkung vom G-BA bezüglich der Darreichungsform der Triptane vorgenommen.</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Gemäß der Tragenden Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 17. November 2022 wurde Lasmiditan von der Gruppenbildung „Selektive Serotonin-5HT1-Agonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 ausgenommen. Lasmiditan könne laut Beschluss bei solchen Patientengruppen eingesetzt werden, die aufgrund von kardiovaskulären Kontraindikationen nicht mit den von der Festbetragsgruppe umfassten Triptanen behandelt werden dürften. Auch kämen keine Therapieoptionen außerhalb der Festbetragsgruppe in Betracht. Aufgrund der sich aus dem Beschluss ergebenden neuen Sachlage, die die Einreichung eines vollständigen Dossiers notwendig macht, fand eine G-BA Beratung im Januar 2023 statt.

Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs benannte der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiets folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

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

Mit Verweis auf die Leitlinie seien NSAR insbesondere für leichte bis mittelstarke Migräneattacken und Triptane für starke Migräne-Attacken sowie bei Nichtansprechen auf NSAR angezeigt.

Die festgelegte ZVT trägt nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) den patientenindividuellen Faktoren und der hohen Variabilität der Ausprägung der Erkrankung – sowohl auf Patientenebene als auch hinsichtlich der einzelnen Migräne-Attacke – adäquat Rechnung. Allerdings lässt die vom G-BA festgelegte ZVT die Patienten mit unzureichend kontrollierten Migräne-Attacken trotz Anwendung von NSAR/Triptanen unberücksichtigt.

NSAR und Triptane sind Arzneimittel aus der ersten bzw. zweiten Therapiestufe des Behandlungsalgorithmus nach Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf NSAR/Triptane oder Triptan-Kontraindikationen mag zwar die wiederholte Anwendung von unzureichend wirksamen Arzneimitteln oder deren Anwendung trotz vorliegender Kontraindikationen eine kurzfristige Option zur begrenzten Kontrolle der Migräne-Attacken darstellen. Langfristig ist diese Behandlungsstrategie aber zu vermeiden, denn eine dauerhaft unzureichende Akuttherapie erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Fortschreiten der Migräne zu einer chronischen Verlaufsform, für die unsachgemäße Anwendung von Opioiden sowie für einen Medikamentenübergebrauch, verbunden mit den jeweiligen nachteiligen Folgen für die Patienten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Beschränkung der ZVT auf Triptane (falls NSAR nicht geeignet oder nach NSAR-Versagen) erscheint auch deshalb nicht adäquat, da der Triptan-Einsatz bei bestehenden Kontraindikationen als ein Off-label Einsatz anzusehen ist, der unter verschiedenen Gesichtspunkten problematisch ist: Regelmäßig wird in der arzt haftungsrechtlichen Rechtsprechung eine Missachtung von Kontraindikationen als ein Behandlungsfehler angesehen. Auch sozialrechtlich ist der Off-label Einsatz von Triptanen in dieser Konstellation nicht zweckmäßig und damit im Sinne des SGB V nicht erstattungsfähig, da eine zugelassene Therapiealternative – Lasmiditan – besteht. Diese Einschätzung wird durch die aktuelle Rechtsprechung des Bundessozialgerichts bestätigt (Urteil vom 22.02.2023, B 3 KR 14/21 R), das eindeutig zur aktuellen Rechtslage befand, dass nicht zugelassene Arzneimittel grundsätzlich keine zweckmäßige Alternative als Grundlage für eine auf einen Zusatznutzen gestützte Preisregulierung sein können; diese können ab Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels nicht mehr ohne weiteres als aktueller medizinischer Versorgungsstandard und ZVT-Alternative angesehen werden. Deshalb sind die Auswahlmöglichkeiten innerhalb der patientenindividuellen Therapie weiterzuziehen.

Die Einführung einer Untergruppe von *Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen* trägt dem Sachstand Rechnung, dass es rechtsverbindliche Zulassungsunterschiede zwischen den vom G-BA benannten Triptanen und Lasmiditan gibt. Für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen ist die patientenindividuelle Therapie unter alleiniger Berücksichtigung von NSARs und Triptanen nach Auffassung des pU nicht zulässig und ausreichend. In der besonderen Therapiesituation des Versagens auf verfügbare Akuttherapien darf bei der Wahl der alternativen Behandlungskonzepte nicht der Gesamtverlauf der Migräne-Erkrankung vernachlässigt werden, denn der Verlauf ist mit dem Auftreten der individuellen Attacken untrennbar miteinander verschränkt. Daher sind zusätzliche medikamentöse (z.B. Migräneprophylaxe) und nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z.B. Relaxationsbehandlung nach Jacobson) gemäß AWMF-Therapieleitlinie und unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung in Erwägung zu ziehen, und als ZVT im Rahmen der patientenindividuellen Therapie anzusehen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte keine für die frühe Nutzenbewertung relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Bewertung des Zusatznutzens von Lasmiditan identifiziert werden.

Im Folgenden soll dennoch der medizinische Nutzen von Lasmiditan dargestellt werden, insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen ggü. Triptanen und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von Triptanen. Denn für diese Patientengruppe bestand bislang eine signifikante Versorgungslücke aufgrund mangelnder Behandlungsalternativen.

### Lasmiditan Phase 3-Entwicklungsprogramm und Studiendesigns

Das Phase 3-Entwicklungsprogramm für Lasmiditan für die akute Behandlung von Migräne-Attacken umfasst drei randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studien – LAHJ, LAHK und LAIJ.

Die zulassungsbegründenden Studien LAHJ und LAHK sind Schwesterstudien und untersuchen jeweils die Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan in unterschiedlichen Dosierungen zur Behandlung einer singulären Migräne-Attacke.

In Studie LAIJ wurde die Beständigkeit der Lasmiditan-Wirksamkeit bei bis zu vier aufeinanderfolgenden Migräne-Attacken analysiert. Zudem enthielt die LAIJ Studie eine optionale, 12-monatige, offene Verlängerungsperiode, in der migräne-bedingte Beeinträchtigungen, Behandlungszufriedenheit, Lebensqualität und Behandlungsmuster mit anderen Migräne-Medikamenten untersucht wurden.

In alle 3 Studien wurden Patienten mit beeinträchtigender Migräne (Migraine Disability Assessment Score [MIDAS]  $\geq 11$ ) mit oder ohne Aura nach den diagnostischen Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft eingeschlossen. In der Vorgeschichte mussten die Patienten 3-8 Migräne-Attacken und weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat aufweisen.

Die Patienten wurden verschiedenen Lasmiditan-Dosierungsarmen (LTN 50 mg [nur LAHK], LTN 100 mg, LTN 200 mg) und Placebo in jeweils gleichen Verhältnissen randomisiert zugeordnet.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Primärer Endpunkt war jeweils das Erreichen der Kopfschmerzfreiheit, sekundärer Endpunkt war das Erreichen der Beschwerdefreiheit hinsichtlich des subjektiv am meisten belastenden Symptoms - Photophobie, Phonophobie oder Übelkeit (kurz: most bothersome symptom, MBS) - jeweils nach 2 h vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Prüfmedikation.

**Ergebnisse aus den Phase 3 RCT LAHJ, LAHK und LAIJ - Gesamtpopulation*****Demographie und Krankheitscharakteristika- Gesamtpopulation***

Über alle drei Phase 3 RCT war die Mehrheit der Patienten weiblich. Die Patienten waren im Durchschnitt vierzig Jahre und berichteten über eine durchschnittliche Migräneanamnese von knapp 20 Jahren. Bei Studienbeginn gaben ca. ein Viertel der Patienten an, eine Migräne-Prophylaxe anzuwenden. Im Mittel hatten die Patienten ca. 5 Migräne-Attacken pro Monat (über die letzten drei Monate). Für die im Rahmen der Studien behandelten Migräne-Attacke gaben ca. 70% der Patienten mittelschwere Kopfschmerzen an.

***Wirksamkeit von Lasmiditan - Gesamtpopulation******Erreichen einer Kopfschmerz- und MBS-Freiheit***

In der LAHJ und LAHK Studie erreichte unter Lasmiditan jeweils ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine Kopfschmerzfreiheit als unter Placebo, jeweils 2 h nach Prüfmedikationseinnahme (LAHJ Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 2,2; 95% KI [1,6; 3,0],  $p < 0,001$ ; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 2,6; 95% KI [2,0; 3,6],  $p < 0,001$ ; LAHK Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,7; 95% KI [1,3; 2,2],  $p < 0,001$ ; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 2,3; 95% KI [1,8; 3,1],  $p < 0,001$ ).

Auch in der LAIJ Studie zeigte sich ein vergleichbarer statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h zugunsten aller untersuchten Lasmiditan-Dosierungen, jeweils im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus zeigte Lasmiditan in allen Studien einen raschen Wirkeintritt bereits innerhalb einer Stunde nach Einnahme der ersten Dosis.

Auch der Anteil der Patienten, der unter Lasmiditan eine MBS-Freiheit erreichte, war statistisch signifikant höher als unter Placebo (LAHJ Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,7; 95% KI [1,3; 2,2],  $p < 0,001$ ; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 1,6; 95% KI [1,3; 2,1],  $p < 0,001$ ; LAHK Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,6; 95% KI [1,2; 2,0],  $p < 0,001$ ; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 1,9; 95% KI [1,4; 2,4],  $p < 0,001$ ; LAIJ Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,74; 95% KI [1,29; 2,35];  $p < 0,001$ ; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 1,63; 95% KI [1,21; 2,20],  $p < 0,001$ ).

***Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Am Ende der offenen, 12-monatigen Verlängerungsphase der LAIJ Studie zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Beginn der Verlängerungsphase gemessen anhand des Migräne-spezifischen Lebensqualitätsfragebogens MSQ. Von Baseline bis Studienende zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg des MSQ Total Scores um

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

11,3 Punkte. Die mittlere Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores betrug 12,7 Punkte, des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores 9,6 Punkte und des MSQ Emotional Function Domain Scores 9,8 Punkte.

Zum Studienende gaben außerdem 70,5% der Patienten an, zufrieden mit der Behandlung gewesen zu sein.

***Sicherheit von Lasmiditan - Gesamtpopulation***

Während der jeweiligen doppelblinden Behandlungsperioden traten in den drei Phase 3 RCTs keine Todesfälle auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren selten, Behandlungsarmunterschiede zeigten sich nicht. Am häufigsten waren unter Lasmiditan neurologische AE leichter und mittelschwerer Ausprägung zu beobachten. Hierzu gehörten Schwindel, Somnolenz, Parästhesie, Müdigkeit, Übelkeit und Muskelschwäche.

Auch während der 12-monatigen, offenen Verlängerungsphase der LAIJ Studie zeigten sich unter der wiederholten Anwendung von Lasmiditan keine neuen Sicherheitssignale.

**Ergebnisse aus der Phase 3 RCT LAIJ – Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen**

In der LAIJ Studie wurde eine Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen (definiert als unzureichendes Ansprechen, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ggü. Triptanen) a priori definiert und in einer separaten Analyse ausgewertet.

***Wirksamkeit von Lasmiditan - Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen***

Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte in der Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen sind in folgender Tabelle 1-7 zusammengefasst.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zur Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen

Studie Zielgröße Endpunkt	Placebo	LTN 100 mg	LTN 200 mg	LTN 100 mg vs. Placebo	LTN 200 mg vs. Placebo
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert
<b>LAIJ</b>					
Morbidity – erste Migräne-Attacke					
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h	15/182 (8,2)	37/169 (21,9)	49/198 (24,7)	3,15 [1,65; 5,98] <0,001	3,67 [1,97; 6,81] <0,001
Morbidity – bis zu 4 Migräne-Attacken					
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h bei mind. 3 von 4 Attacken	4/163 (2,5)	9/150 (6,0)	13/148 (8,8)	2,37 [0,76; 7,42] 0,138	3,62 [1,22; 10,74] 0,021
h: Stunde; LTN: Lasmiditan; N: N: Anzahl der Patienten in der Analyse ; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio. Zeitangaben sind bezogen auf die Anwendung der ersten Dosis der Studienmedikation.					

Während der 1. Migräne-Attacke erreichte in beiden LTN-Armen ein jeweils statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine Kopfschmerzfreiheit 2 h nach Prüfmedikations-Einnahme als im Placebo-Arm (LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 3,15; 95% KI [1,65; 5,98],  $p < 0,001$ ; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 3,67; 95% KI [1,97; 6,81],  $p < 0,001$ ).

Der Effekt zeigte sich beständig über die folgenden bis zu 3 Migräne-Attacken.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Subpopulation der Patienten mit Triptanversagen**

Wie anhand des 24-Stunden-MQoLQ gemessen, bestanden im LTN 200 mg--Arm statistisch signifikant weniger Beeinträchtigungen bzgl. der Migränesymptomatik nach der ersten Migräne-Attacke fort als im Placebo-Arm. Auch im LTN 100 mg-Arm zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Lasmiditan ggü. Placebo, der aber keine statistische Signifikanz erreichte.

### **Sicherheit von Lasmiditan - Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen**

SUE unter Therapie traten bei jeweils 1 Patient im Placebo und den beiden LTN-Armen auf (Placebo-Arm: Suizidgedanken; LTN 100 mg-Arm: Asthma; LTN 200 mg-Arm: Serotoninsyndrom).

Die häufigsten UE nach bevorzugtem Begriff ( $\geq 10\%$  in jeglichem Behandlungsarm; Angaben jeweils LTN-100 mg und LTN 200 m-Arm) waren Schwindel (23,4% bzw. 28,0%), Parästhesie (10,7% bzw. 17,0%), Ermüdung (9,3% bzw. 9,2%) und Übelkeit (6,8% bzw. 10,1%).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wurden keine kardiovaskulären Ereignisse beobachtet, die auf eine Vasokonstriktion hinwiesen.

### Ergebnisse aus Phase 3 RCT LAHJ und LAHK – Subgruppenanalyse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen

Ergänzend zu den Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan in der a priori definierten Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen aus der Phase 3 RCT LAIJ wurde des Weiteren untersucht, ob spezifisch das Vorliegen von kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen die Effekte von Lasmiditan potenziell modifizieren. Es wurde hierzu eine Subgruppenanalyse herangezogen (Patienten mit vs. ohne kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikationen), welche auf einer metaanalytischen Auswertung patientenindividueller Daten aus den Phase 3 RCT LAHJ und LAHK basierte.

Aus dieser Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen hinsichtlich des Erreichens von Kopfschmerzfreiheit nach 2 h und der untersuchten UEs.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Akuttherapie der Migräne- Attacke  <i>Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen<sup>c</sup></i>	Zusatznutzen nicht belegt.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  c: Untergruppe der Zielpopulation, welche gemäß AWMF-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe von Lasmiditan darstellt. Auch wenn sich aus einer nach § 35a Nutzenbewertung formal kein Zusatznutzen ggü. der ZVT belegen lässt, so stellt Lasmiditan einen signifikanten medizinischen Mehrwert für die Patienten dieser Untergruppe dar. Lasmiditan ist außerdem der einzige zugelassene Wirkstoff aus der ATC-Gruppe N02CC08, der auch bei Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten angewendet werden darf.</p>		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Nach §35a lässt sich formal kein Zusatznutzen ableiten, da sich die ZVT gemäß G-BA in den Zulassungsstudien nicht entsprechend widerspiegelt.

Aus medizinischer Sicht und unter Berücksichtigung des aktuellen Versorgungsalltags besteht aber ein erheblicher medizinischer Mehrwert von Lasmiditan, insbesondere für Patienten, die bereits NSAR/Triptane ausgeschöpft haben: mit Lasmiditan steht nun ein neues, wirksames und gut verträgliches Arzneimittel zur Verfügung zur Linderung der Kopfschmerzen verbunden mit einer verbesserten Lebensqualität.

Lasmiditan ist der einzige zugelassene Wirkstoff aus der ATC-Gruppe N02CC08, der auch bei Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten angewendet werden darf: Zu den kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen zählen eine schlecht kontrollierte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, periphere Durchblutungsstörungen, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall und multiple vaskuläre Risikofaktoren.

Für weitere Ausführungen siehe Abschnitt 1.6.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Zielpopulation sind Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.

Der Zulassungswortlaut ist wie folgt: „Lasmiditan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen“.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Akuttherapie ist ein wichtiger Pfeiler für die Behandlung von Patienten mit Migräne, mit dem primären Ziel, die Kopfschmerzen zu lindern und die Funktionsfähigkeit im Alltag wiederherzustellen. Die Wahl der Therapie ist auf den Patienten, dessen Vorerkrankungen und Therapie-Erfahrung sowie die Stärke der individuellen Attacke abzustimmen. Falls Attacken auf Akuttherapien (inkl. Triptane) nicht ansprechen, oder Patienten die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren, wird u.a. die Anwendung von Prophylaktika unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus empfohlen.

Die Einführung der Triptane Anfang der 90er Jahre hat zu einer deutlichen Verbesserung der pharmakologischen Akutbehandlung von Patienten mit Migräne-Attacken, die nicht auf NSAR ansprechen, beigetragen. Triptane üben ihre pharmakologische Aktivität auf die 5HT<sub>1B</sub>- und 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren aus, wobei der 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptorsubtyp vasokonstriktive Effekte u.a. an den Koronararterien vermittelt. Daher dürfen Triptane nicht bei Patienten mit kardiovaskulärbedingten Kontraindikationen angewendet werden. Zudem weist ein relevanter Anteil der Patienten eine unzureichende Wirksamkeit, oder mangelnde Verträglichkeit ggü. den Triptanen auf. Im Versorgungsalltag äußert sich dies durch einen hohen Anteil der Patienten, die ihre Triptan-Anwendung absetzen. Des Weiteren sind Patienten, die unzureichend auf Triptane

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ansprechen, migränebedingt stärker beeinträchtigt und haben eine schlechtere Lebensqualität sowie Arbeitsproduktivität als Patienten mit ausreichendem Triptan-Ansprechen.

Bei Triptan-Versagen oder Kontraindikationen ggü. Triptanen standen den Patienten vor Inverkehrbringung von Lasmiditan nur stark limitierte Therapieoptionen zur Verfügung. Diese Versorgungslücke erhöht das Risiko für einen Off-label Einsatz von Arzneimitteln (z.B. Triptane bei Triptan-Kontraindikationen, Opioide) und für einen Medikamentenübergebrauch. So erhält im deutschen Versorgungsalltag ein relevanter Anteil von Patienten trotz des Vorliegens von Kontraindikationen Triptan-Verschreibungen – vermutlich ein Indikator für das Fehlen von Therapie-Alternativen. Wie bereits in Abschnitt 1.4 dargestellt, ist die Nicht-Berücksichtigung von Kontraindikationen auch aus arzt haftungsrechtlicher Sicht problematisch.

Insgesamt besteht also ein hoher ungedeckter Bedarf an Akuttherapien, insbesondere für Patienten mit Triptan-Versagen oder -Kontraindikationen.

Mit Lasmiditan ist seit August 2022 ein neuartiger, hochaffiner 5-Hydroxytriptamin (5HT)<sub>1F</sub>-Rezeptoragonist in der Europäischen Union zugelassen, der eine mehr als 440-fach stärkere Bindungsaffinität zum 5HT<sub>1F</sub>-Rezeptor als zu 5HT<sub>1B</sub>/1D-Rezeptoren aufweist. Im Gegensatz zum 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptor verursacht die Aktivierung des 5HT<sub>1F</sub>-Rezeptors keine Vasokonstriktion. Entsprechend sind die für die Triptane charakteristischen kardiovaskulären Kontraindikationen keine Gegenanzeige für die Anwendung von Lasmiditan.

Über alle drei Phase 3 RCTs des Lasmiditan-Studienprogramms erreichte 2 h nach Lasmiditan-Einnahme fast ein Drittel der Patienten eine Kopfschmerzfreiheit, knapp die Hälfte der Patienten war von ihrem am meisten belastenden Symptom befreit. Die Schmerzfreiheit trat rasch innerhalb von 1 h ein. Bei wiederholter Anwendung über mehrere Migräne-Attacken wies Lasmiditan eine beständige Wirksamkeit auf. Langfristig wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet.

Die hohe Wirksamkeit zeigte sich auch für Patienten, die zuvor nicht ausreichend auf Triptane ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ggü. Triptanen hatten. Die Wirksamkeit von Lasmiditan ist also unabhängig vom Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen und/oder kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie vom vorherigen Ansprechen auf Triptane.

Lasmiditan ist generell gut verträglich. Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war gering. Die UE waren in der Regel von leichter bis mittelschwerer Ausprägung, von kurzer Dauer und selbst-limitierend. Es traten weder in der Gesamtpopulation der Migräne-Patienten noch bei Patienten mit Triptanversagen/-Kontraindikationen kardiovaskuläre Ereignisse auf, die auf eine Vasokonstriktion hinweisen.

Es sind keine Kontraindikationen ggü. Lasmiditan bekannt, mit Ausnahme einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einer der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend trägt Lasmiditan maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei, insbesondere für Patienten, die Triptan-Kontraindikationen haben oder bereits NSAR/Triptane zur Behandlung der Kopfschmerzphase ausgeschöpft haben, und für die bislang keine Akuttherapie-Alternativen zur Verfügung standen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	2.746.129
	<i>Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen<sup>b</sup></i>	262.891
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b. Untergruppe der Zielpopulation, welche gemäß AWMF-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe von Lasmiditan darstellt.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.  <i>Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen<sup>b</sup></i>	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.	2.746.129  262.891
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b. Untergruppe der Zielpopulation, welche gemäß AWMF-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe von Lasmiditan darstellt.</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	<p><b>Lasmiditan</b></p> <p><u>Patienten-individuell<sup>b</sup>:</u></p> <p><u>Empfohlene Dosierung:</u>            1 Attacke:            100 mg            18,14 €</p> <p>60 Attacken            6.000 mg            1.088,30 €</p> <p><u>Minimale Dosierung:</u>            1 Attacke            50 mg:            18,14 €</p> <p>60 Attacken            3000 mg            1.088,30 €</p> <p><u>Maximale Dosierung:</u>            1 Attacke            200 mg            36,28 €</p> <p>60 Attacken            12.000 mg            2.176,60 €</p>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Bildung einer aussagekräftigen Spanne für die Behandlungstage pro Jahr ist nur schwer möglich, da es sich um eine Bedarfsmedikation handelt, die individuellen Attacken nicht fortwährend mit der gleichen Akuttherapie behandelt werden und die Häufigkeit von Migräne-Attacken patientenindividuell stark variiert. Die angegebene Spanne enthält exemplarisch 1 Attacke pro Jahr bis 5 Attacken im Monat (resultierend in 60 Attacken pro Jahr; Mittelwert aus dem Lasmiditan Studienprogramm).</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Almotriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patientenindividuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke 12,5 mg: 2,26 €  60 Attacken 750 mg: 135,60 €  <u>Maximale Dosierung:</u> 1 Attacke 25 mg: 4,52 €  60 Attacken 1.500 mg: 271,20 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Eletriptan	Erwachsene mit Migräne- Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten- individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke 40 mg: 2,42 €  60 Attacken 2.400 mg: 144,95 €  <u>Maximale Dosierung:</u> 1 Attacke 80 mg: 4,83 €  60 Attacken 4.800 mg: 289,90 €
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Frovatriptan	Erwachsene mit Migräne- Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten- individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke 2,5 mg: 2,39 €  60 Attacken 150 mg: 143,50 €  <u>Maximale Dosierung:</u> 1 Attacke 5 mg: 4,78 €  60 Attacken 300 mg: 287,00 €
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Naratriptan	Erwachsene mit Migräne- Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten- individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke 2,5 mg: 2,38 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
				60 Attacken 150 mg: 142,80 €  <u>Maximale            Dosierung:</u> 1 Attacke 5 mg: 4,76 €  60 Attacken 300 mg: 285,60 €
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Rizatriptan	Erwachsene mit Migräne- Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten- individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene            Dosierung:</u> 1 Attacke 10 mg: 2,10 €  60 Attacken 600 mg: 126,10 €  <u>Maximale            Dosierung:</u> 1 Attacke 20 mg: 4,20 €  60 Attacken 1.200 mg: 252,20 €
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Sumatriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die eine Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten- individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene            Dosierung:</u> 1 Attacke 50 mg 2,27 €  60 Attacken 3.000 mg 135,95 €  <u>Maximale            Dosierung:</u> 1 Attacke

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
				300 mg: 7,32 €  60 Attacken: 18.000 mg: 439,05 €
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Sumatriptan s.c.	Erwachsene mit Migräne- Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten- individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke: 6 mg: 30,84 €  60 Attacken 360 mg: 1.860,10 €  <u>Maximale Dosierung:</u> 1 Attacke 12 mg: 61,84 €  60 Attacken 720 mg: 3.730,20 €
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Sumatriptan nasal	Erwachsene mit Migräne- Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten- individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke: 20 mg: 12,20 €  60 Attacken 1.200 mg: 732,00 €  <u>Maximale Dosierung:</u> 1 Attacke 40 mg: 24,40 €  60 Attacken 2.400mg: 1.464,00 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Zolmitriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten-individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke: 2,5 mg: 2,30 €  60 Attacken 150 mg: 138,15 €  <u>Maximale Dosierung:</u> 1 Attacke 10 mg: 4,62 €  60 Attacken 600 mg: 277,40 €
A	Akuttherapie der Migräne-Attacke	Zolmitriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten-individuell</u> <sup>b</sup> :  <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke: 2,5 mg: 7,29 €  60 Attacken 150 mg: 437,60 €  <u>Maximale Dosierung:</u> 1 Attacke 10 mg: 29,17 €  60 Attacken 600 mg: 1.750,40 €
A	Weitere Migräne-Therapien <sup>c</sup>	Migräne-Prophylaktika - Biologika	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen <sup>d</sup>	3.794,31 € bis 16.248,07 € <sup>e</sup>
A	Weitere Migräne-Therapien <sup>c</sup>	Migräne-Prophylaktika	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder	43,25 € bis 3.372,03 € <sup>e</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		– Nicht- Biologika	Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen <sup>d</sup>	
	Weitere Migräne- Therapien <sup>c</sup>	Jacobson Muskel- entspannung	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen <sup>d</sup>	124,08 €

p.o.: per os (oral); s.c.: subkutan.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Bildung einer aussagekräftigen Spanne für die Behandlungstage pro Jahr ist nur schwer möglich, da es sich um eine Bedarfsmedikation handelt, die individuellen Attacken nicht fortwährend mit der gleichen Akuttherapie behandelt werden und die Häufigkeit von Migräne-Attacken patientenindividuell stark variiert. Die angegebene Spanne enthält exemplarisch 1 Attacke pro Jahr bis 5 Attacken im Monat (resultierend in 60 Attacken pro Jahr; Mittelwert aus dem Lasmiditan Studienprogramm).

c. Patientenindividuelle Therapie unter alleiniger Berücksichtigung von NSARs und Triptanen gemäß G-BA ist nach Auffassung von Lilly nicht ausreichend für die Behandlung von Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien sind in Betracht zu ziehen, sofern die entsprechende Indikation gestellt wird.

d. Zielgruppe von Lasmiditan gemäß AWMF-Leitlinie.

e. Angaben bezogen auf Jahrestherapiekosten (abzüglich Rabatte) der erstattungsfähigen medikamentösen Prophylaktika-Therapien:

Biologika: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab: 3.794,31 € bis 16.248,07 €

Nicht-Biologika: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A.

Kursiv: Nicht als ZVT im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie vom G-BA festgelegt.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen beträgt generell 100 mg Lasmiditan zur Akutbehandlung von Migräne-Attacken. Falls erforderlich, kann die Dosis für eine stärkere Wirksamkeit auf 200 mg erhöht oder für eine bessere Verträglichkeit auf 50 mg verringert werden. Falls der Migräne-Kopfschmerz nach Einnahme von 50 mg oder 100 mg Lasmiditan innerhalb von 24 h nach dem ersten Ansprechen erneut auftritt, kann eine zweite Dosis derselben Stärke eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Dosis sollte nicht innerhalb von 2 h nach der ersten Einnahme erfolgen. Es dürfen nicht mehr als 200 mg innerhalb von 24 h eingenommen werden.

Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, ist eine geeignete Therapie einzuleiten und die Anwendung von Lasmiditan zu beenden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nach der Einnahme jeder Lasmiditan-Dosis für mindestens 8 h kein Fahrzeug zu führen oder anderen Aktivitäten nachzugehen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern, selbst wenn sie sich dazu in der Lage fühlen.

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich ist, wird eine angemessene Überwachung des Patienten, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhungen, empfohlen. Lasmiditan ist bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom abzusetzen.

Die Patienten sollten auf ein Missbrauchspotenzial hin untersucht und bezüglich Anzeichen eines Lasmiditan-Missbrauchs beobachtet werden.

Die Einnahme von Lasmiditan während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.