

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lasmiditan (RAYVOW®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-
Attacken*

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

Stand: 17.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
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	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
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	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA	9
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Beratungsgespräche mit dem G-BA	10
Tabelle 3-3: Phasen der typischen Migräne-Attacke und pathophysiologische Korrelate	16
Tabelle 3-4: Klassifikation der Migräne nach ICHD-3.....	20
Tabelle 3-5: 1-Jahres Prävalenz für Migräne in Deutschland	33
Tabelle 3-6: Prozentualer Anteil von Männern und Frauen an der Gesamtheit der Männer und Frauen mit Migräne getrennt nach Altersgruppen	34
Tabelle 3-7: Entwicklung der administrativen Prävalenz (≥ 18 Jahre) der Migräne ab dem Jahr 2023 mit Projektion bis 2028.....	35
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl diagnostizierter Migräne-Patienten (≥ 18 Jahre) in Deutschland (prognostiziert für 2023)	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	88
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken, modifiziert nach [11]	27
Abbildung 3-2: Zusammenfassung der Herleitung für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von Triptanen	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
ATP1A2	ATPase Na ⁺ /K ⁺ Transporting Subunit Alpha 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BKK	Betriebskrankenkassen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CACNA1A	Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha 1 A
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CSD	cortical spreading depression (Streudepolarisation)
d	Day (Tag)
Destatis	Deutsches Statistisches Bundesamt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FHM	familiäre hemiplegische Migräne
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
5HT	5-Hydroxytriptamin
h	Stunde
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICHD	The International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headache Society (Internationale Kopfschmerzgesellschaft)
IU	International Unit (Internationale Einheit)
M2Q	mindestens zwei Quartale

Abkürzung	Bedeutung
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase
min	Minute
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAG	periaquäduktales Grau
p.o.	per os
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	Subkutan
SCN1A	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Trizyklische Antidepressiva
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
YLD	Years Lived with Disability
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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.

Lasmiditan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen [1].

Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) legt für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit Migräne (mit oder ohne Aura), die einer Akutbehandlung bedürfen, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest:

eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5-Hydroxytryptamin (5HT₁)-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen ^a	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT ₁ -Rezeptoragonisten ^b (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)
<p>5HT: 5-Hydroxytryptamin.</p> <p>a. Für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen ist die patientenindividuelle Therapie unter alleiniger Berücksichtigung von NSARs und Triptanen nicht ausreichend; sie reflektiert nicht vollständig die aktuelle deutsche Kopfschmerzleitlinie und den klinischen Versorgungsalltag wieder. Zusätzliche medikamentöse (z.B. Migräneprophylaxe) und nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z.B. Muskelrelaxation nach Jacobson) gemäß Therapieleitlinie müssen unter jeweiliger Berücksichtigung des Zulassungsstatus in dieser besonderen Situation in Erwägung gezogen werden: 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.</p> <p>b. Es wird keine Einschränkung vom G-BA bezüglich der Darreichungsform der Triptane vorgenommen.</p>	

Die festgelegte ZVT trägt den patientenindividuellen Faktoren und der hohen Variabilität der Ausprägung der Erkrankung – sowohl auf Patientenebene als auch hinsichtlich der einzelnen Attacke – adäquat Rechnung.

Allerdings lässt die vom G-BA festgelegte ZVT die Patienten mit unzureichend kontrollierten Migräne-Attacken trotz Anwendung von Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)/Triptanen unberücksichtigt. NSAR und Triptane sind Arzneimittel aus der ersten bzw. zweiten Therapiestufe des Behandlungsalgorithmus nach Leitlinie (siehe auch Abschnitt 3.2.1). In dieser besonderen Behandlungssituation stehen über die vom G-BA festgelegte ZVT hinausgehende, wenn auch stark limitierte, medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen nach Leitlinie zur Verfügung, die nach Auffassung von Lilly ebenfalls berücksichtigt werden müssen. Mit Ausnahme dieser Einschränkung folgt Lilly der Festlegung

der ZVT durch den G-BA für die Nutzenbewertung von Lasmiditan (siehe auch Abschnitt 3.1.2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nach § 8 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fanden zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem G-BA insgesamt drei Beratungsgespräche zu Lasmiditan statt (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Beratungsgespräche mit dem G-BA

Datum des Gesprächs / Datum der Niederschrift	Anforderungsnummer	Referenz
14. Juni 2018 / 31. Juli 2018	2018-B-067	[2]
28. Mai 2020 / 28. Mai 2020	2020-B-047	[3]
25. Januar 2023 / 15. März 2023	2022-B-305	[4]

In den ersten beiden G-BA Beratungen aus den Jahren 2018 [2] und 2020 [3] wurde neben Aspekten zur ZVT und des Studiendesigns auch eine mögliche Eingruppierung von Lasmiditan in die Festbetragsgruppe der „Selektiven Serotonin-5HT1-Agonisten“ basierend auf den pharmakologisch-therapeutischen Eigenschaften von Lasmiditan erörtert. Der G-BA vertrat hierbei jeweils den Standpunkt, dass es unter Berücksichtigung der aktuellen Sachlage möglich sei, Lasmiditan in die Festbetragsgruppe der „Selektiven Serotonin-5HT1-Agonisten“ einzuordnen.

Gemäß der Tragenden Gründe vom 17. November 2022 kam der G-BA allerdings entgegen den vorherigen Einlassungen zum Schluss, den Wirkstoff Lasmiditan von der Gruppenbildung „Selektive Serotonin-5HT1-Agonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 auszunehmen [5]. Zwar sei Lasmiditan mit den in der Festbetragsgruppe enthaltenen Wirkstoffen grundsätzlich pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Der Wirkstoff gehöre zur Substanzklasse der selektiven Serotonin-5HT1-Agonisten (anatomisch-therapeutisch-chemischer Code, ATC-Code N02CC08) und weise einen vergleichbaren Wirkmechanismus auf. Darüber hinaus ergäbe sich aufgrund der Zulassung in dem Anwendungsgebiet „akute Migräneanfälle mit oder ohne Aura“ ein gemeinsamer Bezugspunkt im Hinblick auf die therapeutische Vergleichbarkeit. Allerdings könne Lasmiditan auch bei solchen Patientengruppen eingesetzt werden, die aufgrund von kardiovaskulären Kontraindikationen nicht mit den von der Festbetragsgruppe umfassten Triptanen behandelt werden könnten. 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 erneute Beratung im Januar 2023 statt [4].

Ein zentraler Aspekt dieses Beratungsgesprächs war die Festlegung der ZVT; die vom G-BA festgelegte ZVT ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten und nicht-steroidaler Antirheumatika (siehe Abschnitt Tabelle 3-1).

Zur Begründung der ZVT führt der G-BA aus, dass nicht davon ausgegangen werden könne, dass NSAR und Triptane für alle Patienten im Anwendungsgebiet gleichermaßen zweckmäßig seien. Vielmehr seien bei der Therapieauswahl Kriterien wie die Schwere des Anfalls, die Vorbehandlung sowie ggf. bestehende Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Mit Verweis auf die Leitlinie [6] seien NSAR insbesondere für leichte bis mittelstarke Migräne-Attacken und Triptane für starke Migräneattacken sowie bei Nichtansprechen auf NSAR angezeigt.

Des Weiteren sieht der G-BA gemäß Niederschrift keine Notwendigkeit für die Definition einer gesonderten Patientengruppe mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen, unzureichendem Ansprechen auf Triptane oder einer Unverträglichkeit gegenüber Triptanen. Der G-BA weist darauf hin, dass auch für diese Patienten eine patientenindividuelle Therapie ihrer Kopfschmerzen im Rahmen einer Migräne-Attacke unter Berücksichtigung der oben genannten Wirkstoffe (also NSAR und Triptane) angezeigt und ausreichend ist.

Wäre Lasmiditan allerdings in die Festbetragsgruppe der Triptane eingruppiert worden, so führt der G-BA in der Niederschrift weiter aus, hätten Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Triptanen, die auch mit NSAR nicht hinreichend behandelt werden konnten, nicht zum Festbetrag bzw. nicht ohne Zuzahlung versorgt werden können [4], da – wie im G-BA Beschluss vom 17. November 2022 festgehalten – keine Therapiealternativen außerhalb der Festbetragsgruppe für diese Patientengruppe existiert hätten [7].

Letztlich führen also Unterschiede in sozialrechtlichen Rahmenbedingungen zu einer divergierenden Beurteilung der medizinisch sachgerechten Behandlung von Migräneattacken bei Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf (also insbesondere Patienten mit Triptan-Versagen bzw. Kontraindikationen): Während im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung die gesetzliche Prüfung der Einschränkung von Therapiemöglichkeiten ergab, dass weder innerhalb noch außerhalb der Festbetragsgruppe weitere Therapieoptionen für diese Patientenpopulation in Betracht kämen [5; 7], wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für diese Patientengruppe die Anwendung von NSAR/Triptanen als sachgerechte ZVT angesehen, auch wenn die Patienten in der Vergangenheit unzureichend auf diese Arzneimittel angesprochen oder Unverträglichkeiten bzw. Kontraindikationen aufgewiesen haben.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Nutzenbewertung von Lasmiditan wird der vom G-BA festgelegten ZVT grundsätzlich gefolgt – jedoch mit der Ergänzung, dass für die **Patientengruppe mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen** weitere medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen gemäß Leitlinie in Betracht zu ziehen sind.

Wie zuvor beschrieben, sieht der G-BA auch für diese Patienten eine patientenindividuelle Therapie, die ausschließlich aus NSARs/Triptanen besteht, als zweckmäßig an.

Seitens Lilly ist dies als kritisch zu bewerten: Die wiederholte Anwendung von Arzneimitteln, die in der Vergangenheit nicht oder nur unzureichend die Kopfschmerzen gelindert haben, oder die Anwendung von Arzneimitteln trotz vorliegender Kontraindikationen, mag für einige Patienten dieser Gruppe eine kurz- bis mittelfristige Option zu einer begrenzten Kontrolle der nächsten Attacke darstellen. Langfristig ist diese Strategie aber zu vermeiden, denn eine dauerhaft unzureichende Akuttherapie erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Fortschreiten der Migräne, für die unsachgemäße Anwendung von Opioiden sowie für einen Medikamentenübergebrauch [6; 8].

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.

Für Patienten, die bereits NSAR/Triptane ausgeschöpft haben, sieht die deutsche Leitlinie über die Triptane und NSARs hinaus weitere, wenn auch stark limitierte - medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Anwendungen vor, die ebenfalls als ZVT im Rahmen der

patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen sind. So empfiehlt die Leitlinie die Anwendung von Prophylaktika, falls Attacken auf Akuttherapien (inkl. Triptane) nicht ansprechen, oder Patienten die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren, oder eine Zunahme der Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln zu beobachten ist.

Letztlich darf also bei der Wahl der Therapieoptionen bzw. Festlegung der ZVT neben der einzelnen Attacke auch die Grunderkrankung der Migräne und deren Komorbiditäten nicht außer Acht gelassen werden, da beides, sowohl die individuelle Attacke als auch der Verlauf der Erkrankung miteinander verschränkt und im Sinne des patientenrelevanten Nutzens nicht separat zu betrachten sind.

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 verwendeten Informationen wurden den Niederschriften zu den jeweiligen Beratungsgesprächen des G-BA sowie der deutschen Leitlinie 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. Eli Lilly Nederland, B. V. 2022. Fachinformation Lasmiditan (RAYVOW®). Stand: August 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-067: Lasmiditan.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-047: Lasmiditan.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-305: Lasmiditan.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Lasmiditan), Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Selektive Serotonin5HT1-Agonisten, Gruppe 1, in Stufe 2.

6. Diener H. C., F. S., Kropp P. et al., 2022. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). www.dgn.org/leitlinien.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Lasmiditan) Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Selektive Serotonin5HT1-Agonisten, Gruppe 1, in Stufe 2.
8. Diener, H. C., Dodick, D., Evers, S., Holle, D., Jensen, R. H., Lipton, R. B., Porreca, F., Silberstein, S. & Schwedt, T. 2019. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet. Neurology*, 18, 891-902.

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.

Einleitung

Bei der Migräne handelt es sich um eine häufig auftretende, chronisch-verlaufende, neurologische Erkrankung mit oftmals schwerer Ausprägung. Die Patienten leiden unter teils häufigen, mittelstarken bis starken Migräne-Attacken, die unbehandelt bis zu mehreren Tagen anhalten und erhebliche körperliche sowie psychische Beeinträchtigungen nach sich ziehen können. Die Migränekopfschmerzen werden zudem fast immer von Übelkeit, aber auch von Erbrechen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Gerüchen und Geräuschen begleitet [1; 2]. Patienten mit Migräne weisen eine erhöhte Lebenszeitprävalenz für Depressionen, Angsterkrankungen, Panikstörungen, Schlafstörungen sowie für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen auf [3-6].

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die Migräne zu den zehn führenden Ursachen für die sogenannten Lebensjahre mit Behinderung (Years Lived with Disability [YLD]) gezählt, welche ein Maß zur Abschätzung der Auswirkung einer Erkrankung auf körperliche Einschränkungen darstellt [7-9].

Das primäre Ziel der Therapie der akuten Migräneattacke besteht in der Linderung der Kopfschmerzen, der am meisten belastenden Begleitsymptome und Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit der Patienten in ihrem Alltag.

Bei einem großen Anteil der Patienten treten die Attacken in größeren zeitlichen Abständen auf und sind gut mit Analgetika zu beherrschen. Auch die Einführung moderner, Antikörper-basierter Prophylaktika hat den Versorgungsalltag der Patienten positiv beeinflusst.

Allerdings besteht besonders für die Patienten, die zwar eine akute Migränebehandlung benötigen, aber auf konventionelle NSAR/Triptane nur unzureichend ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufweisen, ein erheblicher ungedeckter Bedarf: die Therapiealternativen zu den NSAR/Triptanen sind stark limitiert. Die im Versorgungsalltag oftmals resultierende, suboptimale Behandlung (z.B. wiederholte Einnahme nicht ausreichend wirksamer NSAR/Triptane, Kombinationen von verschiedenen Stoffgruppen, Kombinationspräparate, Einnahme von Triptanen trotz Kontraindikationen, Anwendung von Opioiden, u.a.) ist wiederum mit einer hohen Krankheitslast verbunden, die sich durch verstärkte körperliche Beeinträchtigungen, Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch, Zunahme der Attackenfrequenz und einem Progress der Migräne in Richtung der sogenannten chronischen Migräne äußern kann [10].

Daher werden insbesondere für diese Patienten innovative Akutbehandlungsoptionen benötigt. Mit Lasmiditan ist nun ein neuartiges Arzneimittel verfügbar, das eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit aufweist, auch bei Patienten mit kardiovaskulären Kontraindikationen ggü. Triptanen und unzureichendem Ansprechen auf die aktuelle Akutmedikation, z.B. Triptane.

Die folgenden Absätze geben einen kurzen Überblick über die klinische Krankheitsmanifestation, den Krankheitsverlauf, die möglichen Ursachen der Erkrankung, die Klassifikation und Diagnostik der Migräne sowie über Behandlungsoptionen mit Schwerpunkt auf die Akuttherapien.

Klinische Manifestation und krankheitsspezifische Symptome

Das Leitsymptom der Migräne ist die Migräne-Attacke. Diese lässt sich in vier Phasen einteilen: eine Prodromalphase, Auraphase, Kopfschmerzphase und Postdromalphase.

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der einzelnen Phasen einer Migräne-Attacke und der vermuteten, zugrundeliegenden pathophysiologischen Korrelate.

Tabelle 3-3: Phasen der typischen Migräne-Attacke und pathophysiologische Korrelate

Phase der Migräne-Attacke Zeitliche Charakteristika	Symptomatik	Pathophysiologie
Prodromalphase		
Dauer ca./bis zu 12 h. Auftreten bis zu 2 d vor Aura oder Kopfschmerzen.	Müdigkeit, Vitalitätsverlust, Konzentrationsstörungen, Überempfindlichkeit, Übelkeit, vermehrtes Gähnen, Heißhunger, Durst, Stimmungsschwankungen.	Fehlfunktion im Hypothalamus, gesteigerte dopaminerge Aktivität.
Auraphase		
Dauer ca. 1 h. Entwicklung der Symptome innerhalb von 5-20 min. Während oder innerhalb von 60 min nach der Aura treten die Kopfschmerzen auf.	Sehstörungen (z.B. Skotom, Fortifikation, Hemianopsie), Empfindungsstörungen (z.B. Parästhesie), motorische Symptome (z.B. Ataxie, Parese) und Sprach- oder Ausdrucksstörungen.	Depolarisationswelle neuronaler und glialer Zellen (cortical spreading depression); Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses; erhöhte extrazelluläre K ⁺ - und Glutamat- Konzentration; intrazellulärer Anstieg der Konzentration von Na ⁺ - und Ca ²⁺ -Ionen.
Kopfschmerzphase		
Dauer ca./bis zu 72 h (falls unbehandelt oder nicht erfolgreich behandelt ^a).	Pulsierende Kopfschmerzen, häufig einseitig, mittelstarke bis starke Schmerzintensität, typischerweise Übelkeit und/oder Erbrechen, Photo- und Phonophobie.	Aktivierung des trigeminovaskulären Systems, Freisetzung von Neurotransmittern und vasoaktiven Polypeptiden.
Postdromalphase		
Dauer bis zu 2 d (im Durchschnitt 24 h).	Müdigkeit, Störungen der Kognition, Stimmungsschwankungen, gastrointestinale Symptome, körperliche Schwäche oder Benommenheit.	(Re-)Aktivierung antinozizeptiver Systeme, z.B. PAG.
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; Ca: Calcium; d: Tag; h: Stunde; K: Kalium; min: Minute; PAG: periaquäduktales Grau. a: Nach AWMF S1-Leitlinie sollten bereits zu Beginn der Migräne-Attacke Arzneimittel zur Akuttherapie eingenommen werden, da dann der Behandlungserfolg höher als zu einem späteren Zeitpunkt der Einnahme ist. Entsprechend verkürzt sich bei erfolgreicher Akuttherapie die Dauer der Kopfschmerzphase [11]. Modifiziert nach [12].		

In der **Prodromalphase** kündigen Vorboten (z.B. Müdigkeit oder Stimmungsschwankungen) die Migränekopfschmerzen einschließlich der Aura bis zu zwei Tage im Voraus an.

Die **Auraphase** geht bei ca. einem Drittel der Patienten in manchen Attacken der Kopfschmerzphase voraus und kann durch Seh-, Empfindungs-, Sprach- und Ausdrucksstörungen sowie motorische Symptome gekennzeichnet sein. Diese Symptome entwickeln sich in einem Zeitraum von fünf bis 20 Minuten und klingen in der Regel innerhalb einer Stunde ab.

Während der **Kopfschmerzphase** leiden die Patienten unter mittelstarken bis starken, pulsierenden bzw. pochenden, überwiegend einseitigen Kopfschmerzen. Typischerweise steigert sich der Kopfschmerz bis zu einer Plateauphase und klingt nachfolgend ab. Die Schmerzen werden häufig durch körperliche Aktivität verstärkt. Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Geruchs- und Geräusch-Empfindlichkeit können in unterschiedlicher Ausprägung zusätzlich zu den Kopfschmerzen auftreten. Die Kopfschmerzen können unbehandelt oder unzureichend behandelt bis zu drei Tage anhalten.

Die bis zu zwei Tage andauernde **Postdromalphase** schließt sich der Kopfschmerzphase an. Die häufigsten Symptome in dieser Phase sind Müdigkeit, Störungen der Kognition, Stimmungsschwankungen, gastrointestinale Symptome, körperliche Schwäche oder Benommenheit.

In der **interiktalen Phase** zwischen den Migräne-Attacken sind die Patienten hinsichtlich der Migränesymptomatik überwiegend beschwerdefrei, allerdings werden in dieser Phase auch Ängste (u.a. vor dem Auftreten der nächsten Attacke), Gefühle der Stigmatisierung, Vermeidungsverhalten und sozialer Rückzug berichtet [13; 14].

Verlauf der Erkrankung – Migräne-Progression

Ähnlich der klinischen Manifestation ist der Krankheitsverlauf der Migräne zwischen den Patienten sehr variabel.

Im Verlauf der Erkrankung kann sich die Migräne verschlechtern [15]. Schätzungen zu Folge entwickeln jährlich bis zu 3% der Patienten, welche ursprünglich eine episodische Migräne hatten, über mehrere Monate bis Jahre eine chronische Migräne [16]. Die Progression ist teils darauf zurückzuführen, dass wiederholt auftretende Attacken bei gleichzeitigem Vorliegen von Risikofaktoren zu einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit und Sensibilisierung zentraler trigeminothalamischer Bahnen führen, welche die sensorische Schwelle zur Auslösung weiterer Attacken zunehmend herabsetzen [17; 18]. Risikofaktoren für eine progressive Krankheitsentwicklung sind u.a. Kopfschmerzhäufigkeit, Medikamenten-Übergebrauch und eine unzureichende Akuttherapie der Migräne [6; 19-21]. Bei effektiver Behandlung (Akutmedikation, Prophylaxe, Edukation) ist allerdings auch eine Rückkehr zur episodischen Migräne möglich.

Einfluss der Migräne auf die Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann aufgrund der Migräne-Erkrankung erheblich beeinträchtigt sein [22]. Vor allem die Schmerzen und begleitenden Symptome während der Migräne-Attacke erzeugen einen hohen Leidensdruck. [14].

Laut WHO stellen Kopfschmerzerkrankungen aufgrund der mit ihnen verbundenen Belastungen für das Individuum und aufgrund der durch sie entstehenden finanziellen Kosten für die Gesellschaft ein gravierendes Problem für das Gesundheitswesen dar. Da Kopfschmerzerkrankungen in den produktiven Jahren (Altersgruppe von 20 bis 50 Jahre) am häufigsten auftreten, sind die geschätzten sozioökonomischen Kosten hauptsächlich aufgrund verringerter Produktivität und Arbeitsunfähigkeit ebenfalls enorm [23].

Pathophysiologie der Migräne

Die Pathophysiologie der Migräne ist komplex und unterliegt vielfältigen, multifaktoriellen Einflüssen.

Pathophysiologische Grundlagen

Eine tabellarische Zusammenfassung der pathophysiologischen Korrelate der Migräne, welche nach dem gegenwärtigen Modell zur Migräne-Pathophysiologie den unterschiedlichen Phasen der Migräne-Attacke zugeordnet werden, findet sich in Tabelle 3-3.

Gemäß dem gegenwärtigen neurovaskulären und neuroinflammatorischen Krankheitsmodell liegt der Migräne ein Ungleichgewicht im Neurotransmitter-Haushalt zugrunde, welches im zentralen und peripheren Nervensystem Adaptionsvorgänge hervorruft, die in der Folge die für die Schmerz- und neurogenen Entzündungsgeschehen verantwortlichen, zentralnervösen, vaskulären und inflammatorischen Prozesse steuern:

In der interiktalen Phase wird eine verminderte serotonerge Neurotransmission vermutet, die das Auftreten von Migräne-Attacken begünstigen bzw. anstoßen könnte [24]. Die für die Prodromalphase charakteristischen Symptome weisen auf eine Fehlregulation in homöostatischen Regelkreisen des Hypothalamus und auf eine dopaminerge Überaktivität hin [25-27]. In der durch neurologische Reiz- und Ausfallsymptome gezeichneten Auraphase ist eine Depolarisationswelle neuronaler und glialer Zellen zu beobachten (cortical spreading depression [CSD; Streudepolarisation]), welche eine Störung der Ionen-Zusammensetzung im Grenzbereich zwischen Neuronen und Gliazellen nahelegt. Parallel kommt es zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses [28-30]. Die in der Kopfschmerzphase auftretenden Migränekopfschmerzen werden schließlich auf eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems zurückgeführt, welche möglicherweise eine Folge der CSD und elektrophysiologischer Änderungen im Hirnstamm ist [31].

Genetische Faktoren

Als multifaktorielle Erkrankung weist die Migräne eine signifikante genetische Komponente auf. Bei ungefähr 50% der Migräne-Patienten findet sich ein weiterer Betroffener unter den Verwandten ersten Grades [32].

Mittels Genkopplungsuntersuchungen wurden bislang spezifische X-chromosomale und autosomale Genloci kartiert, in denen sich potenzielle krankheitsverursachende Gene befinden. Eine Vielzahl funktioneller Kandidatengene wurde des Weiteren mittels Assoziationsstudien identifiziert. Eine ausführliche Beschreibung der identifizierten Suszeptibilitätsgene ist z.B. einer Veröffentlichung von Silberstein et al. zu entnehmen [33; 34].

Neben dem zuvor beschriebenen multifaktoriellen Vererbungsmodus stellt die familiäre hemiplegische Migräne (FHM) eine Migräneform dar, die im klassischen Sinne monogenetisch vererbt wird. Die FHM ist eine seltene und schwer verlaufende Unterform der Migräne (siehe auch Absatz zur Klassifikation der Migräne). In ungefähr der Hälfte der Familien mit einer FHM finden sich Mutationen im Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 A (CACNA1A)-Gen auf Chromosom 19p13 (FHM1) der Betroffenen [35], ungefähr 10 bis 20%

der Familien weisen Mutationen im ATPase Na⁺/K⁺ Transporting Subunit Alpha 2 (ATP1A2)-Gen auf Chromosom 1q21–23 (FHM2) der Betroffenen auf [36]; der dritte identifizierte FHM-Lokus, SCNA1A, befindet sich auf Chromosom 2q [37]. Allen drei identifizierten Genen ist gemein, dass sie für Proteine kodieren, die den Transport von Ionen über neuronale oder Gliamembranen regulieren bzw. katalysieren.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger von Migräne betroffen als Männer (bezogen auf die Altersgruppe der 20 bis 50-Jährigen) [38]. Der Häufigkeitsgipfel der Migräne ist zwischen dem 20sten und 50sten Lebensjahr. Die Prävalenz der Migräne nimmt mit zunehmendem Alter ab [39; 40].

Umweltfaktoren und weitere Risikofaktoren

Die Anzahl von Untersuchungen zu Umweltfaktoren, welche die Entstehung einer Migräne begünstigen, ist bislang limitiert. Kopfverletzungen können z.B. das Erkrankungsrisiko für Individuen, die bereits eine Familiengeschichte von Migräne-Fällen aufweisen, erhöhen. Auch sozioökonomische Faktoren sind mit der Erkrankung assoziiert, wobei unklar ist, ob diese Faktoren eine Folge der Erkrankung oder prädiktiv für die Erkrankung sind [5].

Triggerfaktoren sind von den Risikofaktoren der Krankheitsentstehung zu unterscheiden. Sie können eine individuelle Migräne-Attacke auslösen, wobei ungefähr drei Viertel der Patienten Auslöser benennen können. Zu den häufigsten Faktoren gehören Stress, Hormonschwankungen bei Frauen, ausgelassene Mahlzeiten, Wetterumschwünge, unregelmäßiger Wach-Schlafrhythmus, Licht, Alkohol sowie olfaktorische und auditorische Reize [41].

Klassifikation und Diagnosekriterien der Migräne nach ICHD sowie Diagnosestellung

Die Klassifikation der Migräne erfolgt nach international anerkannten Kriterien, welche vom Headache Classification Committee der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (International Headache Society, IHS) erstellt wurden. Die derzeitige aktuelle dritte Ausgabe der „The International Classification of Headache Disorders“, kurz ICHD genannt, stammt aus dem Jahr 2018 [42].

Innerhalb der primären Kopfschmerzerkrankungen ist die Migräne auf der ersten Ebene (Ebene 1) als Hauptdiagnose angeordnet. Sie wird in verschiedene Unterformen untergliedert, welche die Migräne ohne Aura (Ebene 1.1), die Migräne mit Aura (Ebene 1.2), die chronische Migräne (Ebene 1.3), die komplizierte Migräne (Ebene 1.4) und die wahrscheinliche Migräne (Ebene 1.5) einschließen. Diese Unterformen lassen sich in weitere Unterformen untergliedern. Details zur Klassifikation der Migräne nach ICHD-3 sind in Tabelle 3-4 gelistet.

Tabelle 3-4: Klassifikation der Migräne nach ICHD-3

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
Migräne ohne Aura		
1.1	G43.0	<p>A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen.</p> <p>B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4-72 Stunden anhalten.</p> <p>C. Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einseitige Lokalisation 2. Pulsierender Charakter 3. Mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung <p>D. Während des Kopfschmerzes liegt mindestens eines der folgenden Begleitsymptome vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie <p>E. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Migräne mit Aura		
1.2	G43.1	<p>A. Mindestens zwei Attacken, welche die Kriterien B und C erfüllen.</p> <p>B. Mindestens eines der folgenden, vollständig reversiblen Aura-Symptome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Visuell 2. Sensorisch 3. Sprechen und/oder Sprache 4. Motorisch 5. Hirnstamm 6. Retinal <p>C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestens ein Aura-Symptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg 2. Zwei oder mehr Aura-Symptome treten nacheinander auf 3. Jedes Aura-Symptom dauert 5-60 Minuten an 4. Mindestens ein Aura-Symptom ist einseitig 5. Mindestens ein Aura-Symptom ist positiv 6. Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten <p>D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Migräne mit typischer Aura		
1.2.1	G43.10	<p>A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit Aura (1.2) und Kriterium B.</p> <p>B. Aura erfüllt folgende beiden Merkmale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vollständig reversible visuelle Symptome, Sensibilitätsstörungen und/oder Symptome rund um Sprechen/Sprache

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
		2. Keine motorischen, Hirnstamm oder retinalen Symptome
<i>Typische Aura mit Kopfschmerz</i>		
1.2.1.1	G43.10	A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit typischer Aura (1.2.1) und Kriterium B. B. Aura tritt in Begleitung von Kopfschmerz mit oder ohne Migränecharakteristik auf oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten.
<i>Typische Aura ohne Kopfschmerz</i>		
1.2.1.2	G43.103	A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit typischer Aura (1.2.1) und Kriterium B. B. Die Aura tritt nicht in Begleitung von Kopfschmerz auf und es folgt ihr auch innerhalb von 60 Minuten kein solcher.
<i>Migräne mit Hirnstammaura</i>		
1.2.2	G43.103	A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit Aura (1.2) und Kriterium B. B. Aura erfüllt beide Kriterien: 1. Mindestens zwei der folgenden, vollständig reversiblen, Hirnstamm-Symptome treten auf: a. Dysarthrie b. Schwindel c. Tinnitus d. Hörminderung e. Doppelbilder f. Ataxie (nicht auf sensibles Defizit zurückzuführen) g. Bewusstseinsstörung (Glasgow Coma Scale ≤ 13) 2. Keine motorischen oder retinalen Symptome
<i>Hemiplegische Migräne</i>		
1.2.3	G43.105	A. Attacken erfüllen Kriterien für Migräne mit Aura (1.2) und Kriterium B. B. Aura weist die folgenden Charakteristika auf: 1. Vollständig reversible motorische Schwäche 2. Vollständig reversible visuelle, sensible und/oder sprech-/sprachbezogene Symptome
<i>Familiäre hemiplegische Migräne</i>		
1.2.3.1	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine hemiplegische Migräne (1.2.3). B. Mindestens ein Verwandter ersten oder zweiten Grades hat ebenfalls Attacken gehabt, welche die Kriterien für eine hemiplegische Migräne (1.2.3) erfüllen.
<i>Familiäre hemiplegische Migräne Typ 1</i>		
1.2.3.1.1	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine familiäre hemiplegische Migräne (1.2.3.1). B. Mutation im CACNA1A Gen wurde nachgewiesen.

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien^a
Familiäre hemiplegische Migräne Typ 2		
1.2.3.1.2	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine familiäre hemiplegische Migräne (1.2.3.1). B. Mutation im ATP1A2 Gen wurde nachgewiesen.
Familiäre hemiplegische Migräne Typ 3		
1.2.3.1.3	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine familiäre hemiplegische Migräne (1.2.3.1). B. Mutation im SCN1A Gen wurde nachgewiesen.
Familiäre hemiplegische Migräne, andere Loci		
1.2.3.1.4	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine familiäre hemiplegische Migräne (1.2.3.1). B. Genetische Tests zeigen keine Mutationen in den CACNA1A, ATP1A2 und SCN1A Genen.
Sporadische hemiplegische Migräne		
1.2.3.2	G43.105	A. Attacken erfüllen die Kriterien für eine hemiplegische Migräne (1.2.3). B. Kein Verwandter ersten oder zweiten Grades erfüllt die Kriterien für eine hemiplegische Migräne (1.2.3).
Retinale Migräne		
1.2.4	G43.81	A. Attacken erfüllen die Kriterien für Migräne mit Aura (1.2) und Kriterium B. B. Aura ist charakterisiert durch: 1. Vollständig reversible, monokuläre, positive und/oder negative visuelle Phänomene (Flimmern, Skotome oder Blindheit). Der Befund sollte während der Attacke auf einem der beiden folgenden Wege oder durch beide bestätigt werden: a. Ärztliche Untersuchung des Gesichtsfelds b. Zeichnung eines monokulären Gesichtsfelddefekts durch den Patienten (nach vorangehender genauer Anleitung) 2. Mindestens zwei der folgenden Charakteristika sind erfüllt: a. Aura entwickelt sich langsam über ≥ 5 Minuten b. Aura-Symptome halten 5-60 Minuten an c. Während oder innerhalb von 60 Minuten nach der Aura treten Kopfschmerzen auf C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären, und andere Ursachen einer Amaurosis fugax wurden ausgeschlossen.
Chronische Migräne		
1.3	G43.3	A. Kopfschmerz (Kopfschmerzen vom Spannungstyp und/oder Migräne-ähnlich) an ≥ 15 Tagen/Monat für > 3 Monate, welche die Kriterien B und C erfüllen. B. Bei Patienten mit mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B-D für Migräne ohne Aura (1.1) und/oder Kriterien B und C für Migräne mit Aura (1.2) erfüllen.

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
		<p>C. An ≥ 8 Tagen pro Monat für > 3 Monate ist einer der folgenden Punkte erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kriterien C und D für Migräne ohne Aura (1.1) 2. Kriterien B und C für Migräne mit Aura (1.2) 3. Patient geht bei Kopfschmerzbeginn von einer Migräne aus und der Kopfschmerz lässt sich durch ein Triptan- oder Ergotaminderivat lindern <p>D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Migränekomplikationen		
<i>Status migränosus</i>		
1.4.1	G43.2	<p>A. Kopfschmerzattacke, welche Kriterien B und C erfüllt.</p> <p>B. Bei Patienten mit Migräne ohne Aura (1.1) und/oder Migräne mit Aura (1.2), und typisch für vorhergehende Attacken mit Ausnahme der Dauer und der Intensität.</p> <p>C. Der Kopfschmerz weist folgende beide Merkmale auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. > 72 Stunden anhaltend 2. Schmerzen und/oder assoziierte Symptome sind stark beeinträchtigend <p>D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
<i>Anhaltende Aura ohne Hirninfarkt</i>		
1.4.2	G43.3	<p>A. Aura erfüllt Kriterium B.</p> <p>B. Aktuelle Attacke bei Patienten mit Migräne mit Aura (1.2) ist typisch für frühere Attacken mit der Ausnahme, dass ein oder mehrere Aurasymptom(e) für ≥ 1 Woche persistieren.</p> <p>C. Mit bildgebenden Verfahren gelingt kein Nachweis eines Hirninfarktes.</p> <p>D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
<i>Migränöser Infarkt</i>		
1.4.3	G43.3	<p>A. Migräne-Attacke, welche Kriterien B und C erfüllt.</p> <p>B. Aktuelle Attacke bei Patienten mit Migräne mit Aura (1.2) ist typisch für frühere Attacken, mit der Ausnahme, dass ein oder mehrere Aurasymptom(e) für > 60 Minuten persistieren.</p> <p>C. Zerebrale Bildgebung zeigt einen ischämischen Infarkt in einem relevanten Hirnareal.</p> <p>D. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
<i>Epileptische Anfälle, durch Migräneaura getriggert</i>		
1.4.4	G43.3	<p>A. Epileptischer Anfall, der die diagnostischen Kriterien eines Epilepsietyps und Kriterium B erfüllt.</p> <p>B. Bei Patienten mit Migräne mit Aura (1.2) ereignet sich der epileptische Anfall während oder innerhalb einer Stunde nach einer Attacke mit Aura.</p>

IHS	ICD-10	Diagnostische Kriterien ^a
		C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.
Wahrscheinliche Migräne		
1.5	G43.83	<p>A. Attacke erfüllt alle (A-D) außer einem Kriterium für Patienten ohne Aura (1.1) oder alle (A-C) außer einem Kriterium für Patienten mit Aura (1.2).</p> <p>B. Attacken, die nicht die ICHD-3-Kriterien einer anderen Kopfschmerzerkrankung erfüllen.</p> <p>C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Wahrscheinliche Migräne ohne Aura		
1.5.1	G43.83	<p>A. Attacke erfüllt alle (A-D) außer einem Kriterium für Patienten ohne Aura (1.1).</p> <p>B. Attacken, die nicht die ICHD-3-Kriterien einer anderen Kopfschmerzerkrankung erfüllen.</p> <p>C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
Wahrscheinliche Migräne mit Aura		
1.5.2	G43.83	<p>A. Attacke erfüllt alle (A-C) außer einem Kriterium für Patienten mit Aura (1.2) oder eines Subtyps von dieser.</p> <p>B. Die Attacken erfüllen nicht die ICHD-3-Kriterien einer anderen Kopfschmerzerkrankung.</p> <p>C. Der Kopfschmerz ist nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose zu erklären.</p>
<p>ATP1A2: ATPase Na⁺/K⁺ Transporting Subunit Alpha 2; CACNA1A: Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 A; ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems; ICHD: International Classification of Headache Disorders; IHS: International Headache Society; SCN1A: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1.</p> <p>a: Nach ICHD-3 [42].</p> <p>Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die tabellarische Darstellung der episodischen Syndrome (Ebene 1.6: zyklisches Erbrechen, abdominelle Migräne, gutartiger paroxysmaler Schwindel, gutartiger paroxysmaler Schiefhals) verzichtet.</p>		

Im Folgenden werden die Migräne-Unterformen ab der 2. Hierarchieebene kurz zusammengefasst:

Die Migräne ohne Aura (1.1), früher auch als einfache Migräne bezeichnet, ist die häufigste Unterform der Migräne.

Die Migräne mit Aura (1.2), früher klassische Migräne genannt, liegt bei ca. einem Drittel der Patienten vor, wobei die Aura meist nicht in jeder Attacke auftritt. Die Einzelsymptome des neurologischen Aura-Symptomkomplexes sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst. Bei der sehr selten auftretenden Migräne mit Hirnstammaura (früher auch Basilarismigräne), einer Unterform der Migräne mit Aura, sind die Aura-Symptome dem Hirnstamm zuzuordnen, wobei keine motorischen Defizite vorliegen. Dagegen ist die ebenfalls seltene familiäre hemiplegische Migräne, eine monogenetische Unterform der Migräne mit Aura, durch motorische Defizite gekennzeichnet.

Im Jahr 2013 wurde die chronische Migräne (1.3), nach nur leichter Modifikation der zweiten Auflage in der dritten Auflage fest integriert.

Die bei Migränekomplikationen (1.4) auftretenden neurologischen Störungen können länger andauern, also auch die einzelne Attacke überdauern. Beispiele sind der Status migränosus und die persistierende Aura ohne Hirninfarkt.

Die wahrscheinliche Migräne (1.5) ist charakterisiert durch Attacken und/oder Kopfschmerzen, denen ein erforderliches Merkmal fehlt, um die Kriterien einer der oben aufgeführten Migräne-Kopfschmerzformen vollständig zu erfüllen.

Episodische Syndrome, welche mit Migräne assoziiert sein könnten (1.6), wurden in der Vergangenheit einer Migräne-Unterform zugeordnet, die nur in der Kindheit auftritt. Allerdings können auch Erwachsene von dieser Unterform betroffen sein. Je nach Ausprägung liegen wiederkehrende Attacken mit starker Übelkeit und Erbrechen (zyklisches Erbrechen), episodisch auftretende mittellinienbetonte Bauchschmerzen (abdominelle Migräne) oder wiederkehrende kurze Schwindelattacken vor.

Therapieoptionen und allgemeines Therapieziel

Im Jahr 2022 wurde die aktualisierte deutsche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) S1-Leitlinie zur Therapie der Migräne-Attacken und Prophylaxe der Migräne von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) herausgegeben [11].

Primäre Ziele der Migränetherapie sind die Kopfschmerzen zu lindern, die Attackenhäufigkeit zu reduzieren und die Funktionsfähigkeit im Alltag wiederherzustellen [20]. Allgemein wird bei der Therapie der Migräne zwischen einer Akuttherapie und einer prophylaktischen Therapie unterschieden. Der Schwerpunkt im folgenden Absatz wird auf die Akuttherapie gelegt.

Akuttherapie

Die Akutmedikation dient der Behandlung der einzelnen Migräne-Attacken. Wie bereits in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, ist die Wahl der Therapie auf den Patienten, dessen

Vorerkrankungen und Therapie-Erfahrung sowie die Stärke der individuellen Attacke abzustimmen.

Nach Übereinkunft der Fachgesellschaften gilt eine Akuttherapie als wirksam, wenn 2 h nach Einnahme der Akuttherapie Kopfschmerzfreiheit und/oder MBS-Freiheit erreicht wird. Außerdem ist die Beständigkeit der Wirkung der Akuttherapie über mehrere Migräne-Attacken von hoher Bedeutung [43].

Medikamentöse Therapie von Migräneattacken			
Therapie bei Übelkeit und/oder Erbrechen	Schmerzmittel p.o.		
Metoclopramid 10 mg p.o./Supp. Oder Domperidon 10 mg p.o.	Therapie mit Analgetika/NSAR		bei Kontraindikation gegen NSAR
	<ul style="list-style-type: none"> - ASS 1000 mg oder ASS 900 mg + MCP 10 mg - Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg - Diclofenac-Kalium 50 mg/100 mg - Naproxen 500 mg - Phenazon 500–1000 mg - Kombinationsanalgetika: 2 Tabletten ASS 250 mg/265 mg + Paracetamol 200 mg/265 mg + Koffein 50 mg/65 mg 		<ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol 1000 mg oder - Metamizol 1000 mg oder - Phenazon 500-1000 mg
	(Mittel-)schwere Migräneattacken und bei (bekanntem) fehlendem Ansprechen auf Schmerzmittel		
	Triptan-Therapie		falls Monotherapie mit Triptan unzureichend
	<p>Schneller Wirkeintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sumatriptan 3 mg/6 mg s.c. - Eletriptan 20 mg/40 mg/80 mg p.o. - Rizatriptan 5 mg/10 mg p.o. - Zolmitriptan 5 mg nasal <p>Mittelschneller Wirkeintritt und länger anhaltende Wirkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sumatriptan 50 mg/100 mg p.o. - Zolmitriptan 2,5 mg/5 mg p.o. - Almotriptan 12,5mg p.o. <p>Langsamer Wirkeintritt mit langanhaltender Wirkdauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Naratriptan 2,5 mg p.o. - Frovatriptan 2,5 mg p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> - Triptan + NSAR 	
	<p>bei Kontraindikation gegen Triptane oder Unwirksamkeit von Analgetika/NSARs/Triptanen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rimegepant 75 mg p.o.* oder - Lasmiditan 50 mg/100 mg/200 mg p.o.* <p>* Präparate zugelassen, Herbst 2022 noch nicht verfügbar</p>		
Notfall-Akutmedikation bei Migräneattacken			
Metoclopramid 10 mg i.v.	Lysin-Acetylsalicylat 1000 mg i.v.	Sumatriptan 6 mg s.c. oder ggf. 3 mg s.c.	Prednison beim Status migraenosus
p. o.: per os; Supp.: Suppositorium; i. v.: intravenös; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; ASS: Acetylsalicylsäure; MCP: Metoclopramid; KI: Kontraindikationen; s. c.: subkutan.			

Abbildung 3-1: Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken, modifiziert nach [11]

Bei leichteren und mittelstarken Migräne-Attacken wird zunächst die Anwendung von Analgetika/NSAR empfohlen (z.B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac). Hierbei handelt es sich um eine unspezifische Schmerztherapie.

Bei mittelschweren bis schweren Migräne-Attacken, die nicht oder nicht ausreichend auf Analgetika ansprechen, wird die Einnahme von Triptanen empfohlen. Triptane sind im Gegensatz zu den Analgetika/NSAR Migräne-spezifisch und werden als wirksamer hinsichtlich der Linderung des Kopfschmerzes im Vergleich zu NSAR beschrieben [44]. Zu den in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Triptanen gehören Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Für einige Triptane liegen unterschiedliche Darreichungsformen vor. Falls eine Monotherapie mit Triptane unzureichend ist, können die Triptane mit NSAR kombiniert werden.

Wenn Kontraindikation gegen Triptane oder Unwirksamkeit von Analgetika/NSARs/Triptanen vorliegen, empfiehlt die Leitlinie die Anwendung von Lasmiditan. 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.

Die Akutanzneimittel sollten frühzeitig in der Attacke eingenommen werden, da dann der Behandlungserfolg höher ist als zu einem späteren Zeitpunkt der Einnahme [45-48]. Zusätzlich können Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen sowie Anregung der Motilität des Magen-Darmtrakts zur Verbesserung der Resorption der oral eingenommenen Medikamente im Zuge einer Migräne-Attacke verwendet werden.

Von der Anwendung von Opiaten und Sedativa zur Behandlung der akuten Migräne-Attacke wird abgeraten, da die Wirksamkeit begrenzt ist, die Arzneimittel ein hohes Suchtpotenzial aufweisen und nach relativ kurzer Zeit zu Kopfschmerzen bei Medikamenten-Übergebrauch führen können [11]. Die Schwelle für die Entstehung von Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln liegt für Triptane und Kombinationsanalgetika bei ≥ 10 Einnahmetagen/Monat und für Monoanalgetika bei ≥ 15 Einnahmetagen/Monat.

Falls den Patienten die individuell zur Auswahl stehenden, oralen Medikamente ohne Erfolg eingesetzt wurden, und Patienten in der Folge einen Arzt zur Behandlung ihrer Migräneattacken rufen oder eine Notfallambulanz aufsuchen, werden in erster Linie parenteral applizierte Substanzen eingesetzt, wie z.B. ASS i.v., Triptane s.c., Metoclopramid (sowie andere Dopaminantagonisten), Metamizol i.v. und beim Status migranosus Steroide.

Falls Attacken auf jegliche Akuttherapie (inkl. Triptanen) nicht ansprechen, oder Patienten die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren, oder eine Zunahme der Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln zu beobachten ist, sollten gemäß Leitlinie Migräneprophylaktika eingesetzt werden (siehe folgender Abschnitt zur Prophylaxe).

Neben medikamentösen stehen auch eine Reihe von nicht-medikamentösen Verfahren zur akuten Behandlung der Migräneattacke zu Verfügung. Hierbei zielen die meisten Maßnahmen zwar zuvorderst auf die Reduktion der Attackenfrequenz ab (z.B. Entspannungstechniken), aber einige dieser Verfahren können auch während einer akuten Attacke eingesetzt werden: hierzu zählen die supraorbitale Stimulation, Stimulation des N. vagus, TNS, Akupunktur und psychologische Verfahren, wie das Erlernen kognitiver Strategien für eine Schmerzdistanzierung.

Prophylaxe

Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräne-Attacken und die Vorbeugung der Entstehung von Medikamenten-Übergebrauchskopfschmerz.

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich aus besonderem Leidensdruck, Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs. Weitere Kriterien sind nicht ausreichendes Ansprechen auf Akuttherapien oder Unverträglichkeit von Akuttherapien.

Die zur Migräne-Prophylaxe zugelassenen Arzneimittel lassen sich nach Wirkstoffklasse differenzieren (d.h. Calcitonin Gene-Related Peptide [CGRP]-Inhibitoren, Antihypertensiva, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Kalziumkanal-Blocker und Botulinum-Toxin).

Neben der medikamentösen Migräne-Prophylaxe können auch neuromodulierende Verfahren, Akupunktur und Psychotherapie zur Anwendung kommen. Weitere Details hierzu sind in der AWMF S1-Leitlinie zu finden.

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.

Obwohl die Einführung der Triptane Anfang der 90er Jahre zu einer deutlichen Verbesserung der pharmakologischen Behandlung von akuten mittelschweren bis schweren Migräne-Attacken, die nicht auf NSAR ansprechen, beigetragen hat, weist ein signifikanter Anteil der Patienten eine unzureichende Wirksamkeit, mangelnde Verträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber den Triptanen auf [11; 49]. Daher setzt ein hoher Anteil der Patienten die Triptan-Anwendung ab [50; 51].

Patienten, die unzureichend auf Triptane ansprechen, sind einer Studie zufolge stärker migränebedingt beeinträchtigt, haben eine schlechtere Lebensqualität und Arbeitsproduktivität als Patienten mit Triptan-Ansprechen [52].

Bei Triptan-Versagen oder Kontraindikationen ggü. Triptanen standen den Patienten vor Inverkehrbringung von Lasmiditan nur stark limitierte Therapieoptionen zur Verfügung [11].

Die limitierten Behandlungsoptionen nach Triptanen können u.a. zu einem Off-label Einsatz von Arzneimitteln oder einem unsachgemäßen Medikamentenübergebrauch führen. Auch nimmt ein signifikanter Anteil der Patienten Opioide zur Akutbehandlung der Attacken entgegen der Leitlinien-Empfehlung ein [51].

Es besteht also ein hoher ungedeckter Bedarf, insbesondere für Patienten mit Triptan-Versagen oder -Kontraindikationen oder mangelnder Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Akutmedikamenten.

Lasmiditan

Mit Lasmiditan ist seit August 2022 ein neuartiger, hochaffiner 5HT_{1F}-Rezeptoragonist in der Europäischen Union zugelassen, der eine mehr als 440-fach stärkere Bindungsaffinität zum 5HT_{1F}-Rezeptor als zu 5HT_{1B/1D}-Rezeptoren aufweist. Im Gegensatz zum 5HT_{1B}-Rezeptor verursacht die Aktivierung des 5HT_{1F}-Rezeptors keine Vasokonstriktion [53]. Entsprechend sind die für die Triptane charakteristischen kardiovaskulären Kontraindikationen keine Gegenanzeige für die Anwendung von Lasmiditan [54].

Das Phase-3-Entwicklungsprogramm für Lasmiditan für die Behandlung akuter Migräne-Attacken ist umfangreich und umfasst drei randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien: LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION). Studien LAHJ und LAHK sind Schwesterstudien und untersuchen jeweils die Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan in unterschiedlichen Dosierungen zur Behandlung einer einzelnen Migräne-Attacke. In Studie LAIJ wurde die Lasmiditan-Wirksamkeit bei bis zu vier Migräne-Attacken analysiert. Zudem wurde in einer weiteren Studie – LAHL (GLADIATOR) – die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Lasmiditan geprüft [55-58].

Über alle drei Phase 3 randomisierte kontrollierte Studie (RCTs) waren zwei 2 h nach Einnahme von Lasmiditan fast ein Drittel der Patienten kopfschmerzfrei. Die Schmerzfreiheit bzw. -linderung trat rasch ein und wurde innerhalb von 1 h beobachtet [57; 58]. Langfristig wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet [59].

Bei wiederholter Anwendung zeigte Lasmiditan eine jeweils vergleichbare, beständige Wirksamkeit zwischen der ersten bis vierten Attacke [55].

Die hohe Wirksamkeit zeigte sich auch bei Patienten, die nicht ausreichend auf Triptane ansprachen und eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ggü. Triptanen hatten [60].

Lasmiditan weist eine gute Verträglichkeit auf. Kontraindikationen ggü. Lasmiditan liegen mit Ausnahme von Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels nicht vor [56].

Weitere Ausführungen zum Design und zu den Ergebnissen aus den klinischen Studien finden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4.2.

In der aktuellen AWMF-Leitlinie der DGN wird Lasmiditan für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen empfohlen [11].

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.

Für die Herleitung der epidemiologischen Maßzahlen wurden nur Studien berücksichtigt, welche die administrative, versorgungsrelevante Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit einer gesicherten Migräne-Diagnose ermittelten. Auf die Verwendung von bevölkerungsbasierten, epidemiologischen Studien wird verzichtet, da vermutet wird, dass Migräne-Patienten, bei denen bisher keine Diagnose gestellt wurde, eine leichte Krankheitsausprägung aufweisen mit längeren, beschwerdefreien Intervallen und ausreichender Kontrolle der Attacken mit nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. Auch in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde die administrative Prävalenz von IQWiG/G-BA als sachgerecht herangezogen [61; 62].

Folgende Hauptquellen wurden zur Ermittlung der administrativen Inzidenz und Prävalenz der Migräne in Deutschland herangezogen:

- GKV-Routinedatenanalyse Lilly – Roessler et al. 2020 [63]
- GKV-Routinedatenanalyse Lilly – Gendolla et al. 2022 [51]
- Krankenkassenstudie BARMER 2020 [64]

GKV-Routinedatenanalyse Lilly 2020 und 2022 [51; 63]. Die Daten für diese retrospektive Beobachtungsstudien wurden aus der zentralen Datenbank eines Anbieters gewonnen, die routinemäßig erhobene anonymisierte Datensätze stationärer und ambulanter Patienten sowie aus Krankschreibungen mehrerer Betriebskrankenkassen (BKK) bundesweit beinhaltet, welche u.a. Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Beschäftigungsstatus, Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes, ICD-10-GM-Codes, Einheitlicher Bewertungsmaßstab-Ziffern (EBM-Ziffern), Pharmazentralnummern (PZN) und die anatomischen-therapeutisch-chemischen Klassifikationssysteme (ATC-Codes) umfassen. In die Analyse wurden

erwachsene Versicherte mit einer gesicherten Migräne-Diagnose eingeschlossen. Eine Migräne-Diagnose wurde als gesichert gewertet, wenn in mindestens zwei Quartalen innerhalb eines Jahres eine Migräne-Diagnose (G43.-, ICD-10-GM) im ambulanten Bereich kodiert wurde (M2Q-Kriterium) oder eine Haupt- oder Nebendiagnose für Migräne aus einem stationären Aufenthalt oder einer Krankschreibung in den Daten vorlag. Dieses Vorgehen dient der Nicht-Berücksichtigung von Kodierungsartefakten. Allerdings werden durch die Anwendung des M2Q-Kriteriums diejenigen ambulanten Fälle im Jahr 2016 bzw. 2019 nicht gezählt, die zwar eine Migräne-Diagnose im Jahr 2016 bzw. 2019 gestellt bekamen, aber nicht mehr in den Folgejahren 2017 bzw. 2020 aufgrund des Datenschnitts. Dadurch kann es zu einer Unterschätzung der Patienten mit sicherer Migräne-Diagnose kommen.

Krankenkassenstudie BARMER 2020

In der Berichtsserie „Arztreport“ aus dem Jahr 2020 wertet die BARMER die Daten ihrer Versicherten aus den Jahren 2005 bis 2018 zur ambulanten Versorgung aus. Der Datensatz umfasst 9.130.809 Versicherte und somit mehr als 10% der Bevölkerung Deutschlands. Um Unterschiede hinsichtlich der Geschlechts- und Altersstruktur im Vergleich zur bundesdeutschen Bevölkerung auszugleichen, wurden die Daten standardisiert. Aus diesen standardisierten Daten wurde die absolute Zahl der Personen mit einer bestimmten Diagnose in Deutschland durch Multiplikation einer berichteten anteiligen Prozent-Angabe und der zugehörigen Populationszahl bestimmt. Um möglichst exakte Ergebnisse für das Indexjahr 2018 zu erhalten, wurden bei der Standardisierung Angaben zur durchschnittlichen deutschen Bevölkerung im Jahr 2018 auf Grundlage des Zensus 2011 verwendet. In den BARMER-Daten für 2018 wurden 91,9% der ambulanten Diagnosen als gesichert eingestuft, 3,5% als symptomlose Zustände, 2,4% als Verdachtsdiagnosen und 2,2% als Ausschlussdiagnosen. Bei den Auswertungen wurden alle explizit als Ausschlussdiagnosen gekennzeichneten Einträge nicht berücksichtigt.

Prävalenz der Migräne

In Tabelle 3-5 sind die berichteten Prävalenzen der Migräne in Deutschland der beschriebenen Auswertungen von Krankenkassendaten vergleichend dargestellt. Zudem wurde ein nach Geschlecht gewichteter Mittelwert berechnet.

Tabelle 3-5: 1-Jahres Prävalenz für Migräne in Deutschland

Quelle	Bezugsjahr	Prävalenz Frauen in %	Prävalenz Männer in %	Insgesamt (%)
Roessler et al., 2020	2016	6,10	1,60	4,0
BARMER GEK 2020	2018	7,40	2,40	4,9
Gendolla et al., 2022	2019	7,30	2,00	4,8
Insgesamt	2016-2019	6,93	2,00	4,5 ^a

a. Nach Geschlecht-gewichteter Mittelwert.
Quellen: [51; 63; 64]

Insgesamt weisen die verschiedenen Studien vergleichbare Ergebnisse auf, wobei die Studie von Roessler et al. die geringste und die Studie der BARMER die höchste Prävalenz berichtet. Frauen erhalten dabei ca. 2,5-mal so häufig eine Migräne-Diagnose wie Männer.

Inzidenz der Migräne

Aus der GKV-Routinedatenanalyse Lilly – Roessler et al. 2020 ergab sich eine Spanne für die administrativen Inzidenzraten von 0,40% bis 0,44% für die Jahre 2011 bis 2015 [63].

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Studien berichten von alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der 12-Monats-Prävalenz der Migräne. Frauen weisen eine bis zu dreimal höhere 12-Monats-Prävalenz als Männer auf [39; 40; 63]. In der „German Headache Consortium Study“ ist die 12-Monats-Prävalenz der Migräne bei Frauen zwischen 26 und 55 Jahren und bei Männern zwischen 18 und 45 Jahren am höchsten, danach ist eine starke Abnahme der Prävalenz zu beobachten [40].

Roessler et al. berichten in der Krankenkassenstudie Lilly 2020 [63] die Anteile von Männern und Frauen getrennt nach Altersgruppen als prozentualer Anteil an der Gesamtheit der Männer bzw. Frauen mit Migräne in Deutschland (vgl. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prozentualer Anteil von Männern und Frauen an der Gesamtheit der Männer und Frauen mit Migräne getrennt nach Altersgruppen

Alter in Jahren	Anteil Männer mit Migräne je Altersgruppe bezogen auf Gesamtheit Männer in %	Anteil Frauen mit Migräne je Altersgruppe bezogen auf Gesamtheit Frauen in %	Anteil Gesamt je Altersgruppe an der Gesamtheit Patienten mit Migräne in %
18 bis 24	17,5	13,4	14,4
25 bis 34	18,1	18,8	18,6
35 bis 44	20,8	22,9	22,4
45 bis 54	21,4	23,4	22,9
55 bis 64	12,3	11,9	12,0
65 bis 74	7,0	6,8	6,9
75 und älter	2,9	2,9	2,9
Quelle: [63]			

Die tabellarische Übersicht zeigt, dass die Häufigkeit der Migräne in Deutschland in den Altersgruppen von 25 bis 54 Jahren am höchsten ist, mit einem absoluten Maximum in der Altersgruppe von 45 bis 54 Jahre. Ein Vergleich der Verteilung der Geschlechter über die Altersgruppen hinweg zeigt jedoch keinen Unterschied.

Auf Unterschiede hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz zwischen Männern und Frauen wurde bereits in den jeweiligen Abschnitten zur Prävalenz und zur Inzidenz hingewiesen.

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.

Erwartete Entwicklung der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren

Für die kommenden 5 Jahre wird eine gleichbleibende Prävalenzrate angenommen. Im Hinblick auf den demografischen Wandel und den Häufigkeitsgipfel der Migräne bei den unter 55-jährigen ist anzunehmen, dass die absolute Patienten-Anzahl über die kommenden Jahre stagniert oder sogar leicht abnimmt [65].

Tabelle 3-7: Entwicklung der administrativen Prävalenz (≥ 18 Jahre) der Migräne ab dem Jahr 2023 mit Projektion bis 2028

Jahr	Anzahl der Patienten mit Migräne
2023 (projiziert)	3.150.244
2024 (projiziert)	3.148.068
2025 (projiziert)	3.145.738
2026 (projiziert)	3.142.777
2027 (projiziert)	3.138.748
2028 (projiziert)	3.133.698
Basierend auf einer gleichbleibenden 1-Jahresprävalenzrate von 4,5%. Patientenzahlen werden gerundet dargestellt, aber unter Berücksichtigung aller möglichen Nachkommastellen in Excel berechnet.	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lasmiditan Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen	3.150.244	2.746.129
<i>Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen ^a</i>	301.577	262.891
a. Untergruppe der Zielpopulation, welche gemäß AWMF-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe von Lasmiditan darstellt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl diagnostizierter Migräne-Patienten (≥ 18 Jahre) in Deutschland (prognostiziert für 2023)

Population	Anzahl
Bevölkerungsstand in Deutschland	83.962.500 ^a
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland	69.940.763 (83.962.500 * 83,30% ^b)
Erwachsene Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43)	3.150.244 (69.940.763 * 4,50% ^c)
a: Bevölkerungsstand in Deutschland gemäß Bevölkerungsvorausberechnung von Destatis für Deutschland für das Jahr 2023 (Basis: 31.12.2021) [66].	
b: Bevölkerungsstand Altersgruppen in Deutschland von Destatis für Deutschland für das Jahr 2021 (Basis: 31.12.2021) [67]. Prozentwerte (und Kosten) werden im Dossier kaufmännisch gerundet dargestellt, aber unter Berücksichtigung aller möglichen Nachkommastellen in Excel berechnet.	
c: Administrative Prävalenz Migräne (G43) aus gewichteter Mittelung aus [51; 63; 64].	

Schritt 1: Bestimmung der Größe der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland

Entsprechend dem Deutschen Statistischen Bundesamt (Destatis) beläuft sich der prognostizierte deutsche Bevölkerungsstand (basierend auf der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung von Destatis) aktuell auf 83.962.500; Stand: 01.03.2023) [66]. Im Jahr 2023 wird davon ausgegangen, dass 83,30% der Bevölkerung mindestens 18 Jahre alt sein wird [67]. Damit errechnet sich eine erwachsene Bevölkerung in Deutschland von 69.940.763 Personen ($83.962.500 * 83,30\% = 69.940.763$) [68].

Schritt 2: Bestimmung der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43)

Wie Tabelle 3-5 darstellt, lässt sich aus den GKV-Routinedatenanalyse von Lilly aus den Jahren 2020 und 2022 sowie von der BARMER aus 2020 [51; 63; 64] ein nach dem Geschlecht gewichteter Mittelwert der Prävalenz der Migräne in Deutschland von 4,50% herleiten. Somit ergibt sich eine erwachsene Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43) von 3.150.244 Personen ($69.940.763 * 4,5\% = 3.150.244$).

Schritt 3: Bestimmung der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43) in der GKV

Gemäß dem Bundesgesundheitsministerium waren im Juni 2022 insgesamt 73.294.000 Personen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung versichert [69]. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Gesamtbevölkerung in Deutschland 84.079.811 Personen [70]. In Relation zur Gesamtbevölkerung ergibt sich somit ein Anteil von 87,17% von Personen in der GKV in Deutschland ($73.294.000 / 84.079.811 = 87,17\%$). Unter der Annahme, dass dieses Verhältnis unabhängig von der betrachteten Altersklasse ist, lassen sich so 2.746.129 Erwachsene in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43) in der GKV herleiten ($3.150.244 * 87,17\% = 2.746.129$).

Herleitung der Anzahl der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland mit Migräne-Diagnose (G43) in der GKV mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen (entsprechend der Lasmiditan-Zielgruppe gemäß AWMF-Leitlinie)

Die Untergruppe von Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen hat einen besonders hohen therapeutischen Bedarf an Therapiealternativen und ist die eigentliche Zielgruppe für die Anwendung von Lasmiditan gemäß aktueller AWMF-Leitlinie.

Die Herleitung der Größe der Untergruppe basiert auf der Routinedatenanalyse der GKV [51] mit folgenden grundsätzlichen Überlegungen (siehe auch Abbildung 3-2):

Grundsätzlich setzt sich die Untergruppe aus 2 Patientenpopulationen zusammen, und zwar aus (i) Patienten mit Triptan-Kontraindikationen, die in Ermangelung von akuten Therapiealternativen dennoch ein Triptan erhalten, und aus (ii) Patienten ohne Triptan-

Kontraindikationen mit Versagen auf ≥ 2 Triptane. Das Versagen auf NSARs soll an dieser Stelle vernachlässigt werden, da angenommen wird, dass Patienten – wenn sie nach Leitlinie behandelt werden – ohnehin erst dann Triptane verschrieben bekommen, wenn NSARs voraussichtlich nicht (mehr) ausreichend wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Da die Routinedaten der GKV keine klinischen Daten in Form direkter Angaben über Kontraindikationen für Triptane beinhalten und auch keine Informationen über das Ansprechen oder die Verträglichkeit eines verordneten, spezifischen Arzneimittels zur Akutbehandlung liefern, wurden folgende Annäherungen ausgehend von Komorbiditäten und Verordnungsmustern vorgenommen: eine Auflistung von Triptan-Kontraindikationen wurde ausgehend von den Summary of Product Characteristics (SmPC) der individuellen Triptane erstellt. Das M2Q-Kriterium wurde bei solchen Kontraindikationen nicht angewendet, die ein akutes Ereignis darstellten (z.B. Herzattacke). Um Patienten mit Migräne zu untersuchen, die ihre Triptan-Einnahme abgesetzt haben, wurden zunächst Patienten ohne Triptan-Kontraindikationen und solche mit ≥ 1 Triptan-Verschreibung vor 2018 (2010-2017) identifiziert. Es wurde der Fokus auf jene Patienten gesetzt, die nach Absetzen des Triptans eine Migräne-Diagnose erhielten mit mindestens 1 Jahr Nachbeobachtungszeitraum. Diese Patienten werden als Patienten mit Triptanversagen gewertet.

i) Patienten mit Triptan-Kontraindikation, die dennoch ein Triptan erhalten

Gemäß Gendolla et al., (2022) hatten von den Patienten mit Migränediagnose 14,5% mindestens eine Triptan-Kontraindikation (3.150.244 Patienten * 14,5% = 456.785 Patienten). Davon sind 74,1% Triptan-naive Patienten (456.785 * 74,1% = 338.478). 25,9% der Patienten erhielten trotz Kontraindikation mindestens eine Triptan-Verschreibung (456.785 Patienten * 25,9% = **118.307** Patienten).

Die Anzahl der Patienten in dieser Population kann unterschätzt sein, da davon auszugehen ist, dass Patienten mit Triptan-Kontraindikationen mit NSAR allein kein ausreichendes Ansprechen erzielen, also ein Triptan benötigten, aufgrund der Kontra-Indikationen aber nicht verschrieben bekamen. Es ist nicht auszuschließen, dass ein signifikanter Anteil dieser Patienten nicht-verschreibungspflichtige Triptane anwendete.

ii) Patienten ohne Triptan-Kontraindikation mit Versagen auf ≥ 2 Triptane

Von den Patienten mit Migränediagnose hatten 85,5% der Patienten keine Triptan-Kontraindikation (3.150.244 Patienten * 85,5% = 2.693.458 Patienten). Der Anteil der Triptan-erfahrenen Patienten mit mindestens einer Triptan-Verschreibung (im Beobachtungszeitraum 2012 – 2019) beträgt 39,05% (2.693.458 Patienten * 39,05% = 1.051.795). Davon haben 61,12% der Patienten die Triptan-Verschreibungen nach 2019 nicht fortgesetzt, obwohl für 96,61% weiterhin eine Migränediagnose gestellt wurde. Von den als Triptan-Versagen gewerteten Patienten sind solche Patienten nicht zu berücksichtigen, die nur auf 1 Triptan versagt haben (74% der Patienten), da gemäß [43] mindestens zwei Triptane zunächst erfolglos ausprobiert worden sein mussten. Es ergeben sich somit **183.270 Patienten**, deren Verschreibung von mindestens 2 Triptanen nicht fortgesetzt wurde, und entsprechend werden diese Patienten mit Versagen auf ≥ 2 Triptane gewertet (61,12% - [61,12% * 96,61% * 74%] *

1.051.795 Patienten). Somit hatten 17,4% der Triptan-erfahrenen Patienten ein Versagen auf ≥ 2 Triptane. Die Anzahl der Patienten in dieser Population kann unterschätzt sein, da einige Triptane ohne Verordnungen eines Arztes in der Apotheke frei verkäuflich sind und daher bereits mehr Patienten mehr als 2 Triptane verordnet bekommen haben könnten.

Die Summe der Patientenpopulationen i) und ii) ergibt 301.577 Patienten (118.307 + 183.270) mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. Diese Patienten entsprechen einer Annäherung der Zielgruppe von Lasmiditan gemäß AWMF-Leitlinie.

In der GKV sind demnach 271.853 Patienten mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf versichert ($301.577 * 87,17\% = 262.891$).

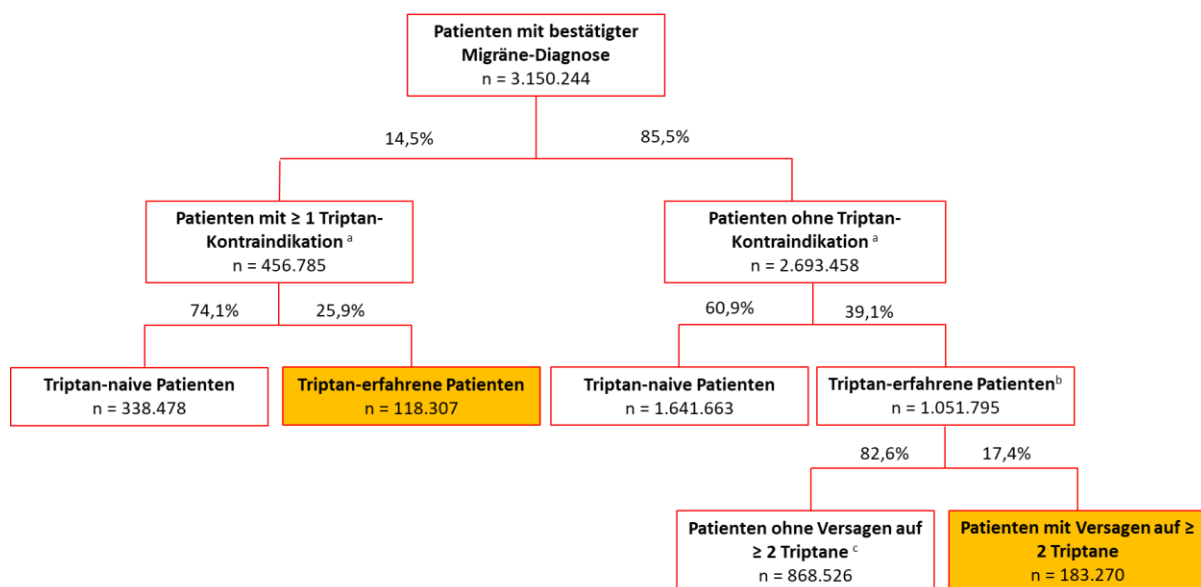


Abbildung 3-2: Zusammenfassung der Herleitung für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von Triptanen

- Umfasst ausschließlich Patienten mit Triptan-Kontraindikationen.
- Patienten erhielten jemals mind. ein Triptan im Beobachtungszeitraum von 2012 - 2019.
- Patienten mit Triptan-Ansprechen sowie Patienten mit Versagen auf < 2 Triptane.

Gelb hervorgehoben sind die Patienten mit Triptan-Kontraindikationen, die dennoch Triptan-Verschreibungen erhielten, und Patienten mit Versagen auf ≥ 2 Triptane.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Lasmiditan	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen	Zusatznutzen nicht belegt	2.746.129
	<i>Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen ^a</i>		262.891
a. Untergruppe der Zielpopulation, welche gemäß AWMF-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe von Lasmiditan darstellt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen für Lasmiditan für Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen, ist formal nicht belegt (keine direkte und indirekte Evidenz).

Für die gemäß AWMF-Leitlinie empfohlene Lasmiditan-Zielgruppe von Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen (eine Untergruppe der Zielpopulation) ist Lasmiditan eine neue, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption, und zwar in einer therapeutischen Situation mit stark begrenzten medikamentösen und nicht-medikamentösen Alternativen. 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 dar, die bereits NSARs/Triptane ausgeschöpft haben. Lasmiditan ist außerdem der einzige zugelassene Wirkstoff aus der ATC-Gruppe N02CC08, der auch bei Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten angewendet werden darf.

Die Ergebnisse aus den Phase 3 RCT sind in Modul 4A dargestellt.

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten, siehe Abschnitt 3.2.3.

Es wird auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

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 Beschreibung der Erkrankung wurde eine orientierende Recherche nach relevanten Publikationen durchgeführt. Für die Herleitung epidemiologischer Kennzahlen wurden zusätzlich vom pU beauftragte bzw. durchgeführte Analysen von GKV-Routinedaten herangezogen.

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. Giffin, N., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S., Tvedskov, J., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P. J. & Macrae, A. 2003. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*, 60, 935-40.
2. Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J. & Goadsby, P. J. 2016. The migraine prodrome: an electronic diary study. *Neurology*, 87, 309-13.
3. Buse, D. C., Rupnow, M. F. & Lipton, R. B. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. Mayo Clinic Proceedings, 2009. Elsevier, 422-35.
4. Diener, H.-C., Solbach, K., Holle, D. & Gaul, C. 2015. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clinical Medicine*, 15, 344.
5. Merikangas, K. R. 2013. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53, 230-46.
6. Schwedt, T. J. 2014. Chronic migraine. *Bmj*, 348.
7. Global Burden of Disease (GBD) 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, 1545-602.
8. Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L. & Stewart, W. F. 2007. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 68, 343-9.
9. Woldeamanuel, Y. W. & Cowan, R. P. 2017. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci*, 372, 307-15.
10. Mallick-Searle, T. & Moriarty, M. 2021. Unmet needs in the acute treatment of migraine attacks and the emerging role of calcitonin gene-related peptide receptor antagonists: An integrative review. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 33, 419-28.
11. Diener H. C., F. S., Kropp P. et al., 2022. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). www.dgn.org/leitlinien.

12. Schürks, M. & Diener, H.-C. 2008. Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. *Der Schmerz*, 22, 523-30.
13. Agosti, R. 2018. Migraine burden of disease: From the patient's experience to a socio-economic view. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58, 17-32.
14. Lampl, C., Thomas, H., Stovner, L. J., Tassorelli, C., Katsarava, Z., Láinez, J. M., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E. & Andréé, C. 2016. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *The journal of headache and pain*, 17, 1-10.
15. Turner, D. P., Smitherman, T. A., Penzien, D. B., Lipton, R. B. & Houle, T. T. 2013. Rethinking headache chronification. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53, 901-7.
16. Bigal, M. E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W. F. & Lipton, R. B. 2008. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48, 1157-68.
17. Aurora, S. K. & Brin, M. F. 2017. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57, 109-25.
18. Burstein, R. 2001. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*, 89, 107-10.
19. Diener, H., Holle, D., Müller, D., Nägel, S. & Rabe, K. 2013. Chronische Migräne. *Der Nervenarzt*, 84, 1460-6.
20. Lipton, R. B. & Silberstein, S. D. 2015. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55, 103-22.
21. May, A. & Schulte, L. H. 2016. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 12, 455-64.
22. Abu Bakar, N., Tanprawate, S., Lambru, G., Torkamani, M., Jahanshahi, M. & Matharu, M. 2016. Quality of life in primary headache disorders: a review. *Cephalalgia*, 36, 67-91.
23. World Health Organization 2011. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44571>.
24. Hamel, E. & Currents, H. 2007. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*, 27, 1293-300.
25. Kelman, L. 2004. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 44, 865-72.

26. Matharu, M., Halker, R., Pozo-Rosich, P., DeGryse, R., Manack Adams, A. & Aurora, S. K. 2017. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *The journal of headache and pain*, 18, 1-8.
27. Schürks, M. 2009. Was ist Migräne? *Der Nervenarzt*, 80, 1154.
28. Rasmussen, B. K. & Olesen, J. 1992. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*, 12, 221-8.
29. Sánchez-del-Río, M. & Reuter, U. 2004. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Current opinion in neurology*, 17, 289-93.
30. Silberstein, S. D. 2004. Migraine. *The Lancet*, 363, 381-91.
31. Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C. & Akerman, S. 2017. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*, 97, 553-622.
32. Russell, M. B. & Olesen, J. 1995. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Bmj*, 311, 541-4.
33. Silberstein, S. & Dodick, D. 2013. Migraine genetics—a review: part I. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53, 1207-17.
34. Silberstein, S. D. & Dodick, D. W. 2013. Migraine genetics: part II. *Headache: The journal of head and face pain*, 53, 1218-29.
35. Ducros, A., Denier, C., Joutel, A., Cecillon, M., Lescoat, C., Vahedi, K., Darcel, F., Vicaut, E., Boussier, M.-G. & Tournier-Lasserre, E. 2001. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *New England Journal of Medicine*, 345, 17-24.
36. Fusco, M. D., Marconi, R., Silvestri, L., Atorino, L., Rampoldi, L., Morgante, L., Ballabio, A., Aridon, P. & Casari, G. 2003. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump α 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nature genetics*, 33, 192-6.
37. Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., Babini, E., Lorenz-Depiereux, B., Biskup, S., Ferrari, M. D., Herzog, J., van den Maagdenberg, A. M. & Pusch, M. 2005. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *The Lancet*, 366, 371-7.
38. Victor, T., Hu, X., Campbell, J., Buse, D. & Lipton, R. 2010. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*, 30, 1065-72.
39. Radtke, A. & Neuhauser, H. 2009. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49, 79-89.
40. Yoon, M., Katsarava, Z., Obermann, M., Fritsche, G., Ozyurt, M., Kaesewinkel, K., Katsarova, A., Santowski, I., Diener, H. & Moebus, S. 2012. Prevalence of primary

- headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *The journal of headache and pain*, 13, 215-23.
41. Peroutka, S. J. 2014. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep*, 18, 454.
 42. International Headache Society (IHS) 2018. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia*, 38, 1-211.
 43. Diener, H. C., Ashina, M., Durand-Zaleski, I., Kurth, T., Lantéri-Minet, M., Lipton, R. B., Ollendorf, D. A., Pozo-Rosich, P., Tassorelli, C. & Terwindt, G. 2021. Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: a position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 41, 279-93.
 44. Worthington, I., Pringsheim, T., Gawel, M. J., Gladstone, J., Cooper, P., Dilli, E., Aube, M., Leroux, E. & Becker, W. J. 2013. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 40, S1-S3.
 45. Cady, R., Elkind, A., Goldstein, J. & Keywood, C. 2004. Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. *Current medical research and opinion*, 20, 1465-72.
 46. Dowson, A. J., Massiou, H., Lainez, J. M. & Cabarrocas, X. 2004. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache*, 44, 318-22.
 47. Freitag, F., Smith, T., Mathew, N., Rupnow, M., Greenberg, S., Mao, L., Finlayson, G., Wright, P. & Biondi, D. 2008. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache*, 48, 341-54.
 48. Lanteri-Minet, M., Diaz-Insa, S., Leone, M., Vila, C. & Clissold, S. P. 2010. Efficacy of almotriptan in early intervention for treatment of acute migraine in a primary care setting: the START study. *International journal of clinical practice*, 64, 936-43.
 49. Landy, S. H., Tepper, S. J., Schweizer, E., Almas, M. & Ramos, E. 2014. Outcome for headache and pain-free nonresponders to treatment of the first attack: A pooled post-hoc analysis of four randomized trials of eletriptan 40 mg. *Cephalalgia*, 34, 376-81.
 50. Lipton, R. B., Marcus, S. C., Shewale, A. R., Dodick, D. W., Viswanathan, H. N. & Doshi, J. A. 2020. Acute treatment patterns in patients with migraine newly initiating a triptan. *Cephalalgia*, 40, 437-47.
 51. Gendolla, A., Rauer, N., Kraemer, S., Schwerdtner, I. & Straube, A. 2022. Epidemiology, Demographics, Triptan Contraindications, and Prescription Patterns of Patients with Migraine: A German Claims Database Study. *Neurology and therapy*, 11, 167-83.

52. Lombard, L., Farrar, M., Ye, W., Kim, Y., Cotton, S., Buchanan, A. S., Jackson, J. & Joshi, S. 2020. A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. *J Headache Pain*, 21, 41.
53. Clemow, D. B., Johnson, K. W., Hochstetler, H. M., Ossipov, M. H., Hake, A. M. & Blumenfeld, A. M. 2020. Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT(1F) agonist. *J Headache Pain*, 21, 71.
54. Eli Lilly Nederland, B. V. 2022. Fachinformation Lasmiditan (RAYVOW®). Stand: August 2022.
55. Ashina, M., Reuter, U., Smith, T., Krikke-Workel, J., Klise, S. R., Bragg, S., Doty, E. G., Dowsett, S. A., Lin, Q. & Krege, J. H. 2021. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: findings from the CENTURION study. *Cephalalgia*, 41, 294-304.
56. Brandes, J. L., Klise, S., Krege, J. H., Case, M., Khanna, R., Vasudeva, R., Raskin, J. & Kudrow, D. 2020. Long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine: final results of the GLADIATOR study. *Cephalalgia Reports*, 3, 2515816320958176.
57. Goadsby, P. J., Wietecha, L. A., Dennehy, E. B., Kuca, B., Case, M. G., Aurora, S. K. & Gaul, C. 2019. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*, 142, 1894-904.
58. Kuca, B., Silberstein, S. D., Wietecha, L., Berg, P. H., Dozier, G., Lipton, R. B. & Group, C. M.-S. 2018. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*, 91, e2222-e32.
59. Ashina, M., Roos, C., Li, L. Q., Komori, M., Ayer, D., Ruff, D. & Krege, J. H. 2023. Long-term treatment with lasmiditan in patients with migraine: Results from the open-label extension of the CENTURION randomized trial. *Cephalalgia*, 43, 3331024231161745.
60. Reuter, U., Krege, J. H., Lombard, L., Gomez Valderas, E., Krikke-Workel, J., Dell-Agnello, G., Dowsett, S. A. & Buse, D. C. 2022. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: findings from the CENTURION study. *Cephalalgia*, 42, 20-30.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Galcanezumab (Migräne).
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Erenumab (Migräne)
63. 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. *J Headache Pain*, 21, 85.

64. BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung (bifg) 2020. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 21 – BARMER Arztreport 2020.
65. BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung (bifg) 2017. Arztreport 2017: Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse.
66. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung - BEV-VARIANTE-10 Bevölkerungsminimum (G1L1W1).
67. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2021 in Prozent Deutschland.
68. Eli Lilly and Company 2023. Epidemiologische Berechnungen.
69. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2022.
70. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.

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 3.3 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lasmiditan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 100 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 50 – 200 mg p.o.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b	1
Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA				
Almotriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 12,5 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 12,5 – 25 mg p.o.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b	1
Eletriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 40 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 40 – 80 mg p.o.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b	1
Frovatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 2,5 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 2,5 – 5 mg p.o.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Naratriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 2,5 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 2,5 – 5 mg p.o.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b	1
Rizatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 10 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 10 – 20 mg p.o.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b	1
Sumatriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 50 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 50 – 300 mg p.o.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^d	1
Sumatriptan s.c.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 6 mg s.c. Zugelassener Dosisbereich: 6 – 12 mg s.c.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b	1
Sumatriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 20 mg nasal Zugelassener Dosisbereich: 20 – 40 mg nasal	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zolmitriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 2,5 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 2,5 – 10 mg p.o.	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b	1
Zolmitriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 2,5 mg nasal Zugelassener Dosisbereich: 2,5 – 10 mg nasal	Patientenindividuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b	1
Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Rahmen der ZVT^c				
Prophylaktika, Jacobson Muskelentspannung	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. ^d	Für weitere Ausführungen, siehe Ende des Abschnitts 3.3.5.		
<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>mg: Milligramm; p.o: per os (oral); s.c.: subkutan.</p> <p>a: Zur Akutbehandlung einer individuellen Migräne-Attacke.</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) [1-4].</p> <p>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 Therapien, z.B. Migräneprophylaxe, sind in Betracht zu ziehen, sofern die entsprechende Indikation gestellt wird.</p> <p>d: Zielgruppe von Lasmiditan gemäß AWMF-Leitlinie.</p> <p>Die Kosten der NSAR werden nicht dargestellt, da es sich überwiegend um nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Anzahl der Attacken pro Jahr sind patientenindividuell unterschiedlich, sodass eine Spanne von 1 – 60 Attacken pro Patient pro Jahr sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt wird. Die angegebene Spanne enthält exemplarisch 1 Attacke pro Jahr bis 5 Attacken im Monat, welche in 60 Attacken pro Jahr resultiert (Mittelwert aus dem Lasmiditan Studienprogramm). Bei einer Behandlungsdauer von 1 Tag pro Behandlung und einer Attackenspanne von 1 – 60 Attacken pro Patient pro Jahr ergibt sich eine Anzahl der Behandlungstage von 1 – 60 pro Jahr pro Patient [1-4].

Zu bewertendes Arzneimittel

Lasmiditan

Lasmiditan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen ist 100 mg Lasmiditan. 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 2. Dosis derselben Stärke eingenommen werden. Die Einnahme der 2. 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. Die Einnahme erfolgt oral [5].

Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA

Almotriptan

Almotriptan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 12,5 mg Almotriptan. Eine 2. Dosis von 12,5 mg kann eingenommen werden, wenn die Symptome innerhalb von 24 h erneut auftreten (insgesamt 25 mg). Diese 2. Dosis darf nur eingenommen werden, wenn die Einnahme der 1. Dosis mindestens 2 h zurückliegt. Die Einnahme erfolgt oral [6].

Eletriptan

Eletriptan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 40 mg Eletriptan. Wenn nach Ansprechen der Behandlung die Migränekopfschmerzen innerhalb von 24 h erneut auftreten, so kann dieses Rezidiv mit einer weiteren Dosis der gleichen Stärke von 40 mg erfolgreich behandelt werden (insgesamt 80 mg). Wenn eine 2. Dosis erforderlich ist, sollte ein Abstand von mindestens 2 h zur 1. Dosis eingehalten werden. Die Einnahme erfolgt oral [7].

Frovatriptan

Frovatriptan ist angezeigt zur Akutbehandlung von Migränekopfschmerz mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 2,5 mg Frovatriptan. Wenn die Symptome innerhalb von 24 h erneut auftreten, kann eine 2. Dosis von 2,5 mg mit einem Abstand von 2 h zur 1. Dosis eingenommen werden (insgesamt 5 mg). Die Einnahme erfolgt oral [8].

Naratriptan

Naratriptan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 2,5 mg Naratriptan. Wenn nach der Einnahme der ersten Filmtablette eine Besserung der Beschwerden eingetreten ist, die Migräneschmerzen aber wiederkommen, kann eine zweite Filmtablette von 2,5 mg eingenommen werden, vorausgesetzt es sind mindestens 4 h nach der Einnahme der ersten Tablette vergangen (insgesamt 5 mg). Die Einnahme erfolgt oral [9].

Rizatriptan

Rizatriptan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphasen von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 10 mg Naratriptan. Falls die Kopfschmerzen nach dem ersten Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten, kann eine 2. Dosis von 10 mg eingenommen werden (insgesamt 20 mg). Die Einnahme erfolgt oral [10].

Sumatriptan p.o.

Sumatriptan p.o. ist angezeigt zur Akutbehandlung von Migräneanfällen mit und ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 50 mg Sumatriptan. Einige Patienten können 100 mg Sumatriptan benötigen. Wenn der Patient auf die 1. Dosis angesprochen hat, bereits abgeklungene Beschwerden aber wieder auftreten, kann innerhalb der nächsten 24 h eine weitere Dosis eingenommen werden, vorausgesetzt, es wird ein zeitlicher Mindestabstand von 2 h zwischen beiden Einnahmen eingehalten. Insgesamt dürfen nicht mehr als 300 mg Sumatriptan innerhalb von 24 h eingenommen werden. Die Einnahme erfolgt oral [11].

Sumatriptan s.c.

Sumatriptan s.c. ist angezeigt zur Akutbehandlung von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 6 mg Sumatriptan. Nur wenn bereits abgeklungene Symptome wieder auftreten, können frühestens nach 2 h weitere 6 mg appliziert werden (insgesamt 12 mg). Die Höchstdosis beträgt zweimal 6 mg innerhalb von 24 h. Die Anwendung erfolgt subkutan [12].

Sumatriptan nasal

Sumatriptan nasal ist angezeigt zur Akutbehandlung von Migräneanfällen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 20 mg Sumatriptan. Insgesamt dürfen nicht mehr als 2 Dosen à 20 mg Spray innerhalb von 24 h angewendet werden (insgesamt 40 mg). Die Anwendung erfolgt nasal [13].

Zolmitriptan p.o.

Zolmitriptan p.o. ist angezeigt zur Akutbehandlung von Migränekopfschmerz mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 2,5 mg Zolmitriptan. Falls die Symptome der Migräne innerhalb von 24 h nach dem ersten Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten, kann eine 2. Dosis eingenommen werden. Erweist sich eine 2. Dosis als erforderlich, sollte diese mit einem Abstand von mindestens 2 h nach der 1. Dosis eingenommen werden. Bei Patienten, bei denen mit einer Dosis von 2,5 mg keine

zufriedenstellende Linderung erreicht wird, könnte bei erneuten Anfällen die Einnahme von 5 mg Zolmitriptan erwogen werden. Die Tagesgesamtdosis sollte 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 h sollten nicht mehr als 2 Dosen von Zolmitriptan eingenommen werden. Die Einnahme erfolgt oral [14].

Zolmitriptan nasal

Zolmitriptan ist angezeigt zur Akutbehandlung von Migränekopfschmerzen mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Die empfohlene Einzeldosis beträgt 2,5 mg oder 5 mg. Falls die Symptome der Migräne innerhalb von 24 h nach dem ersten Ansprechen auf das Arzneimittel wieder auftreten, kann eine 2. Dosis angewendet werden. Erweist sich eine 2. Dosis als erforderlich, sollte diese mit einem Abstand von mindestens 2 h nach der 1. Dosis angewendet werden. Die Tagesgesamtdosis darf 10 mg nicht überschreiten. Innerhalb von 24 h sollten nicht mehr als 2 Dosen Zolmitriptan à 5 mg angewendet werden. Die Anwendung erfolgt nasal [15].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lasmiditan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 100 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 50 – 200 mg p.o.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b
Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA			
Almotriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 12,5 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 12,5 – 25 mg p.o.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Eletriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 40 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 40 – 80 mg p.o.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b
Frovatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 2,5 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 2,5 – 5 mg p.o.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b
Naratriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 2,5 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 2,5 – 5 mg p.o.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b
Rizatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 10 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 10 – 20 mg p.o.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b
Sumatriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 50 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 50 – 300 mg p.o.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^d
Sumatriptan s.c.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 6 mg s.c. Zugelassener Dosisbereich: 6 – 12 mg s.c.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b
Sumatriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> Empfohlene Dosis: 20 mg nasal Zugelassener	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Dosisbereich: 20 – 40 mg	
Zolmitriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 2,5 mg p.o. Zugelassener Dosisbereich: 2,5 – 10 mg p.o.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b
Zolmitriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Bei Bedarf</u> ^a Empfohlene Dosis: 2,5 mg nasal Zugelassener Dosisbereich: 2,5 – 10 mg nasal	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^b
Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Rahmen der ZVT^c			
Prophylaktika, Jacobson Muskel-entspannung	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. ^d	Für weitere Ausführungen, siehe Ende des Abschnitts 3.3.5.	
<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>mg: Milligramm; p.o.: per os (oral); s.c.: subkutan</p> <p>a: Zur Akutbehandlung einer individuellen Migräne-Attacke.</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) [1-4].</p> <p>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 Therapien, z.B. Migräneprophylaxe, sind in Betracht zu ziehen, sofern die entsprechende Indikation gestellt wird.</p> <p>d: Zielgruppe von Lasmiditan gemäß AWMF-Leitlinie.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)	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				
Lasmiditan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 100 mg Minimale Dosierung: 50 mg Maximale Dosierung: 200 mg	Empfohlene Dosierung 100 mg: 100 mg – 6.000 mg Minimale Dosierung 50 mg: 50 mg – 3.000 mg Maximale Dosierung 200 mg: 200 mg – 12.000 mg
Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA				
Almotriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 12,5 mg Maximale Dosierung: 25 mg	Empfohlene Dosierung 12,5 mg: 12,5 mg – 750 mg Maximale Dosierung 25 mg: 25 mg – 1.500 mg
Eletriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 40 mg Maximale Dosierung: 80 mg	Empfohlene Dosierung 40 mg: 40 mg – 2.400 mg Maximale Dosierung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	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)
				80 mg: 80 mg – 4.800 mg
Frovatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 2,5 mg Maximale Dosierung: 5 mg	Empfohlene Dosierung 2,5 mg: 2,5 mg – 150 mg Maximale Dosierung 5 mg: 5 mg – 300 mg
Naratriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 2,5 mg Maximale Dosierung: 5 mg	Empfohlene Dosierung 2,5 mg: 2,5 mg – 150 mg Maximale Dosierung 5 mg: 5 mg – 300 mg
Rizatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 10 mg Maximale Dosierung: 20 mg	Empfohlene Dosierung 10 mg: 10 mg – 600 mg Maximale Dosierung 20 mg: 20 mg – 1.200 mg
Sumatriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 50 mg Maximale Dosierung: 300 mg	Empfohlene Dosierung 50 mg: 50 mg – 3.000 mg Maximale Dosierung 300 mg: 300 mg – 18.000 mg
Sumatriptan s.c.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 6 mg Maximale Dosierung: 12 mg	Empfohlene Dosierung 6 mg: 6 mg – 360 mg Maximale Dosierung 12 mg: 12 mg – 720 mg
Zumatriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer	Patienten-individuell unterschiedlich:	Empfohlene Dosierung: 20 mg	Empfohlene Dosierung 20 mg: 20 mg – 1.200 mg Maximale Dosierung:

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	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)
	Akutbehandlung bedürfen.	1 – 60 ^a	Maximale Dosierung: 40 mg	40 mg: 40 mg – 2.400 mg
Zolmitriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 2,5 mg Maximale Dosierung: 10 mg	Empfohlene Dosierung 2,5 mg: 2,5 mg – 150 mg Maximale Dosierung 10 mg: 10 mg – 600 mg
Zolmitriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patienten-individuell unterschiedlich: 1 – 60 ^a	Empfohlene Dosierung: 2,5 mg Maximale Dosierung: 10 mg	Empfohlene Dosierung 2,5 mg: 2,5 mg – 150 mg Maximale Dosierung 10 mg: 10 mg – 600 mg
Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Rahmen der ZVT^b				
Prophylaktika, Jacobson Muskelentspannung	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/-Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. ^c	Für weitere Ausführungen, siehe Ende des Abschnitts 3.3.5.		
<p>mg: Milligramm; p.o.: per os (oral); s.c.: subkutan.</p> <p>a: 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/Jahr, Mittelwert aus dem Lasmiditan Studienprogramm) [1-4].</p> <p>b: 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 Therapien, z.B. Migräneprophylaxe, sind in Betracht zu ziehen, sofern die entsprechende Indikation gestellt wird.</p> <p>c: Zielgruppe von Lasmiditan gemäß AWMF-Leitlinie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Die Grundlagen der Berechnungen des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA sind je nach Anzahl der Attacken patientenindividuell. 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).

Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Lasmiditan

Die empfohlene Dosierung von Lasmiditan beträgt 100 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass eine Dosisspanne von 50 mg (1 Filmtablette à 50 mg) bis 200 mg (2 Filmtabletten à 100 mg) angebracht sein kann. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 50 mg – 12.000 mg ($50 \text{ mg} \times 1 = 50 \text{ mg}$; $(100 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 12.000 \text{ mg}$) [5].

Jahresdurchschnittsverbrauch der patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA

Almotriptan

Die Dosierungsspanne von Almotriptan beträgt gemäß Fachinformation 12,5 mg bis 25 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 Filmtablette à 12,5 mg. Die maximale Dosierung pro Attacke ist 25 mg und entspricht 2 Filmtabletten à 12,5 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 12,5 mg – 1.500 mg ($12,5 \text{ mg} \times 1 = 12,5 \text{ mg}$; $(12,5 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 1.500 \text{ mg}$) [6].

Eletriptan

Die Dosierungsspanne von Eletriptan beträgt gemäß Fachinformation 40 mg bis 80 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 Filmtablette à 40 mg. Die maximale Dosierung pro Attacke ist 80 mg und entspricht 2 Filmtabletten à 40 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 40 mg – 4.800 mg ($40 \text{ mg} \times 1 = 40 \text{ mg}$; $(40 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 4.800 \text{ mg}$) [7].

Frovatriptan

Die Dosierungsspanne von Frovatriptan beträgt gemäß Fachinformation 2,5 mg bis 5 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 Filmtablette à 2,5 mg. Die maximale Dosierung pro Attacke ist 5 mg und entspricht 2 Filmtabletten à 2,5 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,5 mg – 300 mg ($2,5 \text{ mg} \times 1 = 2,5 \text{ mg}$; $(2,5 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 300 \text{ mg}$) [8].

Naratriptan

Die Dosierungsspanne von Naratriptan beträgt gemäß Fachinformation 2,5 mg bis 5 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 Filmtablette à 2,5 mg. Die maximale Dosierung pro Attacke ist 5 mg und entspricht 2 Filmtabletten à 2,5 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,5 mg – 300 mg ($2,5 \text{ mg} \times 1 = 2,5 \text{ mg}$; $(2,5 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 300 \text{ mg}$) [9].

Rizatriptan

Die Dosierungsspanne von Rizatriptan beträgt gemäß Fachinformation 10 mg bis 20 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 Tablette à 10 mg. Die maximale Dosierung pro Attacke ist 20 mg und entspricht 2 Tabletten à 10 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10 mg – 1.200 mg ($10 \text{ mg} \times 1 = 10 \text{ mg}$; $(10 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 1.200 \text{ mg}$) [10].

Sumatriptan p.o.

Die Dosierungsspanne von Sumatriptan p.o beträgt gemäß Fachinformation 50 mg bis 300 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 Filmtablette à 50 mg. Die maximale Dosierung entspricht 6 Filmtabletten à 50 mg bzw. 3 Filmtabletten à 100 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 50 mg – 18.000 mg ($50 \text{ mg} \times 1 = 50 \text{ mg}$; $(100 \text{ mg} \times 3) \times 60 = 18.000 \text{ mg}$) [11].

Sumatriptan s.c.

Die Dosierungsspanne von Sumatriptan s.c. beträgt gemäß Fachinformation 6 mg bis 12 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 Injektionslösung in einem Fertipen à 6 mg. Die maximale Dosierung entspricht 2 Injektionslösungen in 2 Fertipens à 6 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6 mg – 720 mg ($6 \text{ mg} \times 1 = 6 \text{ mg}$; $(6 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 720 \text{ mg}$) [12].

Sumatriptan nasal

Die Dosierungsspanne von Sumatriptan nasal beträgt gemäß Fachinformation 20 mg bis 40 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 nasalen Applikation in ein Nasenloch à 20 mg. Die maximale Dosierung entspricht 2 nasalen Applikationen à 20 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20 mg – 1.200 mg ($20 \text{ mg} \times 1 = 20 \text{ mg}$; $(20 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 2.400 \text{ mg}$) [13].

Zolmitriptan p.o.

Die Dosierungsspanne von Zolmitriptan p.o. beträgt gemäß Fachinformation 2,5 mg bis 10 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 Filmtablette à 2,5 mg. Die maximale Dosierung entspricht 2 Filmtabletten à 5 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,5 mg – 600 mg ($2,5 \text{ mg} \times 1 = 2,5 \text{ mg}$; $(5 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 600 \text{ mg}$) [14].

Zolmitriptan nasal

Die Dosierungsspanne von Zolmitriptan nasal beträgt gemäß Fachinformation 2,5 mg bis 10 mg zur Akutbehandlung einer Migräne-Attacke. Die minimale Dosierung entspricht 1 nasalen Applikation in ein Nasenloch à 2,5 mg. Die maximale Dosierung entspricht 10 mg mit 2 nasalen Applikationen à 5 mg. Unter der Annahme einer patientenindividuellen Spanne von 1 – 60 Attacken pro Jahr, liegt die Anzahl der Behandlungen bei 1 – 60. Es ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,5 mg – 600 mg ($2,5 \text{ mg} \times 1 = 2,5 \text{ mg}$; $(5 \text{ mg} \times 2) \times 60 = 600 \text{ mg}$) [15].

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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		
Lasmiditan	RAYVOW® PZN: 17363586 6 Filmtabletten à 50 mg 121,27 € PZN: 17363646 6 Filmtabletten à 100 mg 121,27 €	108,83 € [2,00 € ^a ; 10,44 € ^b] 108,83 € [2,00 € ^a ; 10,44 € ^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
Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA		
Almotriptan	ALMOGRAN PZN: 03104421 14 Filmtabletten à 12,5 mg 33,64 € ^e	31,64 € ¹ [2,00 € ^a]
Eletriptan	ELETRIP-Hormosan PZN: 16927242 12 Filmtabletten à 40 mg 30,99 € ^e	28,99 € [2,00 € ^a]
Frovatriptan	ALLEGRO PZN: 02645907 12 Filmtabletten à 2,5 mg 30,70 € ^e	28,70 € ² [2,00 € ^a]
Naratriptan	NARATRIPTAN Hormosan PZN: 09613313 12 Filmtabletten à 2,5 mg 30,70 € ^e	28,56 € [2,00 € ^a ; 0,14 € ^c]
Rizatriptan	MAXALT PZN: 01018143 18 Tabletten à 10 mg 39,83 € ^e	37,83 € [2,00 € ^a]
Sumatriptan p.o.	SUMATRIPTAN beta PZN: 00121353 12 Filmtabletten à 50 mg 29,19 € ^e SUMATRIPTAN Hormosan PZN: 10998471 12 Filmtabletten à 100 mg 31,27 € ^e	27,19 € [2,00 € ^a] 29,27 € [2,00 € ^a]
Sumatriptan s.c.	TEMPIL PZN: 17549380 12 Fertipen à 6 mg / 0,5 ml 389,99 €	370,02 € [2,00 € ^a ; 17,97 € ^b]
Sumatriptan nasal	IMIGRAN nasal PZN: 08602425	73,20 € [2,00 € ^a ; 6,76 € ^b ; 0,68 € ^d]

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
	6 Stück Nasenspray à 20 mg 82,64 €	
Zolmitriptan p.o.	ZOLMITRIPTAN STADA PZN: 17849082 12 Schmerztabletten à 5 mg 31,52 € ^e ZOLMITRIPTAN HEXAL PZN: 09335216 12 Filmtabletten à 2,5 mg 29,63 € ^e	27,74 € [2,00 € ^a ; 1,78 € ^c] 27,63 € [2,00 € ^a]
Zolmitriptan nasal	ASCOTOP Nasal PZN: 03107201 6 Stück Einzeldosis-Nasenspray à 5 mg 97,73 €	87,52 € [2,00 € ^a ; 8,21 € ^b]
Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Rahmen der ZVT^f		
Prophylaktika, Jacobson Muskel-entspannung	Für weitere Ausführungen, siehe Ende des Abschnitts 3.3.5.	
<p>AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm; p.o: per os (oral); s.c.: subkutan.</p> <p>1: Es entstehen Mehrkosten für den Patienten in Höhe von 68,58 € pro Packung aufgrund der Differenz zwischen dem Festbetrag von 33,63 € und dem AVP-Preis des Herstellers von 103,22 € (103,22 € - 33,64 € = 68,58 €).</p> <p>2: Es entstehen Mehrkosten für den Patienten in Höhe von 30,23 € pro Packung aufgrund der Differenz zwischen dem Festbetrag von 30,70 € und dem AVP-Preis des Herstellers von 60,93 € (60,93 € - 30,70 € = 30,23 €).</p> <p>a: Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V c: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V d: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V e: Festbetrag f: 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 Therapien, z.B. Migräneprophylaxe, sind in Betracht zu ziehen, sofern die entsprechende Indikation gestellt wird.</p> <p>Stand der Lauer-Taxe: 01.03.2023 [16]</p>		

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

Für die angenommene Behandlungsdauer von 1 – 60 Attacken legt Lilly zur Berechnung der Jahrestherapiekosten die wirtschaftlichste Packung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien zugrunde. Die wirtschaftlichste Packung entspricht der Ebene des geringsten Preises pro Milligramm Wirkstoff. Als Basis zur Identifikation der wirtschaftlichsten Packung dient der AVP bzw. der Festbetrag gemäß Lauer-Taxe. Die AVP-Preise bzw. der Festbetrag der wirtschaftlichsten Packungen und die Rabatte gem. SGB V §130a wurden im Umfang der ausgewiesenen Rabatte gemäß Lauer-Taxe (Stand: 01.03.2023) berücksichtigt. Für alle Arzneimittel werden die Kosten ohne Verwurf basierend auf der Anzahl der Attacken berücksichtigt [5-16].

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie zu Preisen und Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. März 2023) entnommen [16].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel), den Rabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium) und den Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel), sofern diese Rabatte bei den dargestellten Arzneimitteln anfallen.

Die Berechnungen wurden in Excel durchgeführt. Es wurde das kaufmännische Runden angewendet. In Abschnitt 3.3. sind die Kosten auf Basis der ungerundeten Anzahl der Packungen pro Jahr dargestellt. Die Darstellung in Abschnitt 3.3. zeigt die Kosten pro Migräne-Attacke (ohne Verwurf) in € gerundet auf zwei Nachkommastellen.

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 3-15 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). 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 3-15: 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				
Lasmiditan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Patientenindividuelle zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA				
Almotriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Eletriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Frovatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Naratriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Rizatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Sumatriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Sumatriptan s.c.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Sumatriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Zolmitriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.

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
Zolmitriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.	Keine.
Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Rahmen der ZVT ^a				
Prophylaktika, Jacobson Muskelentspannung	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. ^b	Für weitere Ausführungen, siehe Ende des Abschnitts 3.3.5.		
<p>p.o.: per os (oral); s.c.: subkutan.</p> <p>a: 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 Therapien, z.B. Migräneprophylaxe, sind in Betracht zu ziehen, sofern die entsprechende Indikation gestellt wird.</p> <p>b: Zielgruppe von Lasmiditan gemäß AWMF-Leitlinie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt und das nur, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Lasmiditan fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [5].

Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA

Für die Wirkstoffe der patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [6-15].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Keine.	Keine.
Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA	
Keine.	Keine.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA an [5-15].

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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			
Lasmiditan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA			
Almotriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Eletriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer	Keine.	Keine.

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
	Akutbehandlung bedürfen.		
Frovatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Naratriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Rizatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Sumatriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die eine Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Sumatriptan s.c.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Sumatriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Zolmitriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Keine.	Keine.
Zolmitriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer	Keine.	Keine.

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

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
	Akutbehandlung bedürfen.		
Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Rahmen der ZVT ^a			
Prophylaktika, Jacobson Muskelentspannung	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/-Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. ^b	Für weitere Ausführungen, siehe Ende des Abschnitts 3.3.5.	
<p>p.o: per os (oral); s.c.: subkutan.</p> <p>a: 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 Therapien, z.B. Migräneprophylaxe, sind in Betracht zu ziehen, sofern die entsprechende Indikation gestellt wird.</p> <p>b: Zielgruppe von Lasmiditan gemäß AWMF-Leitlinie.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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 €	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 €	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
Lasmiditan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patientenindividuell</u> ^a : 1 Attacke (minimale Dosierung): 50 mg 18,14 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 200 mg 2.176,60 €	Keine.	Keine.	<u>Patientenindividuell</u> : <u>Empfohlene Dosierung</u> : 1 Attacke: 100 mg 18,14 € 60 Attacken 6.000 mg: 1.088,30 € <u>Minimale Dosierung</u> : 1 Attacke 50 mg: 18,14 € 60 Attacken 3000 mg: 1.088,30 € <u>Maximale Dosierung</u> : 1 Attacke 200 mg: 36,28 € 60 Attacken 12.000 mg: 2.176,60 €
Patientenindividuelle zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA					
Almotriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patientenindividuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 12,5 mg 2,26 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 25 mg 271,20 €	Keine.	Keine.	<u>Patientenindividuell</u> : <u>Empfohlene Dosierung</u> : 1 Attacke 12,5 mg: 2,26 € 60 Attacken 750 mg: 135,60 € <u>Maximale</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
					<u>Dosierung:</u> 1 Attacke 25 mg: 4,52 € 60 Attacken 1.500 mg: 271,20 €
Eletriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten-individuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 40 mg 2,42 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 80 mg 289,90 €	Keine.	Keine.	<u>Patienten-individuell:</u> <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 €
Frovatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten-individuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 2,5 mg 2,39 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 5 mg 287,00 €	Keine.	Keine.	<u>Patienten-individuell:</u> <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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
					60 Attacken 300 mg: 287,00 €
Naratriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patientenindividuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 2,5 mg 2,38 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 5 mg 285,60 €	Keine.	Keine.	<u>Patientenindividuell</u> : <u>Empfohlene Dosierung</u> : 1 Attacke 2,5 mg: 2,38 € 60 Attacken 150 mg: 142,80 € <u>Maximale Dosierung</u> : 1 Attacke 5 mg: 4,76 € 60 Attacken 300 mg: 285,60 €
Rizatriptan	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patientenindividuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 10 mg 2,10 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 20 mg 252,20 €	Keine.	Keine.	<u>Patientenindividuell</u> : <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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
Sumatriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten-individuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 50 mg 2,27 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 300 mg 439,05 €	Keine.	Keine.	<u>Patienten-individuell</u> : <u>Empfohlene Dosierung</u> : 1 Attacke 50 mg 2,27 € 60 Attacken 3.000 mg 135,95 € <u>Maximale Dosierung</u> : 1 Attacke 300 mg: 7,32 € 60 Attacken: 18.000 mg: 439,05 €
Sumatriptan s.c.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten-individuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 6 mg 30,84 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 12 mg 3.730,20 €	Keine.	Keine.	<u>Patienten-individuell</u> : <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 €
Sumatriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura,	<u>Patienten-individuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene	Keine.	Keine.	<u>Patienten-individuell</u> : <u>Empfohlene</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	die einer Akutbehandlung bedürfen.	Dosierung): 20 mg 12,20 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 40 mg 1.464,00 €			<u>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 2.400 mg: 1.464,00 €
Zolmitriptan p.o.	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten-individuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 2,5 mg 2,30 € 60 Attacken (maximale Dosierung): 10 mg 277,40 €	Keine.	Keine.	<u>Patienten-individuell:</u> <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 €
Zolmitriptan nasal	Erwachsene mit Migräne-Attacken mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	<u>Patienten-individuell</u> ^a : 1 Attacke (empfohlene Dosierung): 2,5 mg 7,29 €	Keine.	Keine.	<u>Patienten-individuell:</u> <u>Empfohlene Dosierung:</u> 1 Attacke: 2,5 mg: 7,29 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	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
		60 Attacken (maximale Dosierung): 10 mg 1.750,40 €			60 Attacken 150 mg: 437,60 € <u>Maximale Dosierung:</u> 1 Attacke 10 mg: 29,17 € 60 Attacken 600 mg: 1.750,40 €
Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Rahmen der ZVT ^a					
Zusätzliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien im Rahmen der ZVT ^b	Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. ^b	Für weitere Ausführungen, siehe Ende des Abschnitts 3.3.5.			
<p>p.o: per os (oral); s.c.: subkutan.</p> <p>a: 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 Therapien, z.B. Migräneprophylaxe, sind in Betracht zu ziehen, sofern die entsprechende Indikation gestellt wird.</p> <p>b: Zielgruppe von Lasmiditan gemäß AWMF-Leitlinie.</p> <p>Quelle: [17]</p>					

Ergänzung für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen

Wenn herkömmliche Akuttherapien ausgeschöpft sind, ist laut AWMF-Leitlinie z.B. die Anwendung von Prophylaktika unter Berücksichtigung des jeweiligen Anwendungsgebiets gemäß Fachinformation, der Anzahl der Migränetage pro Monat und der Vortherapien, oder z.B. auch eine Relaxationsbehandlung nach Jacobson, in Erwägung zu ziehen.

Die Jahrestherapiekosten (Kosten abzüglich Rabatte; Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2023) der medikamentösen Prophylaktika-Therapien betragen für

- Biologika (Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab): 3.794,31 € bis 16.248,07 € [18],
- konventionelle Prophylaktika-Therapien (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A): 43,25 € bis 3.372,03 € [18].

Die JTK der Relaxationsbehandlung nach Jacobson betragen 124,08 € (entspricht 10,34 € x 12 Gruppenbehandlungen) [19].

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.

Aus der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenz und Inzidenz wurde eine Zielpopulationsgröße von 3.150.244 Patienten abgeleitet, die grundsätzlich für eine Therapie mit Lasmiditan im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen. Neben Lasmiditan sind zur Akutbehandlung der Migräneattacke bei Erwachsenen die Triptane und Analgetika/NSARs zugelassen.

Wie oben bereits dargestellt, besteht gemäß AWMF-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe von Lasmiditan aus Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen. Die Größe dieser Population wird auf 301.577 Patienten geschätzt (zur Herleitung, siehe Abschnitt 3.2.3). Zudem soll darauf hingewiesen werden, dass Lasmiditan im klinischen Studienprogramm ausschließlich an Patienten mit beeinträchtigender Migräne geprüft wurde, also an einem Patientenkollektiv, welches prinzipiell schwerer erkrankt ist. Patienten mit leichten Migräne-Attacken, die mit NSARs ausreichend zu kontrollieren sind, entsprechen nicht der Zielgruppe von Lasmiditan. Lasmiditan ist außerdem der einzige zugelassene Wirkstoff aus der ATC-Gruppe N02CC08, der auch bei Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten angewendet werden darf.

Insgesamt ist also davon auszugehen, dass von der Gesamtheit der Patienten mit einer Migränediagnose nur ein geringer Bruchteil (< 10%) im Versorgungsalltag potenziell mit Lasmiditan behandelt wird, und zwar vornehmlich dann, wenn Triptane bei mittelschweren bis schweren Migräne-Attacken nicht mehr wirken, vertragen werden, oder Kontraindikationen ggü. Triptanen bestehen. Zusätzlich zu der Überschätzung kann die von vielen Patienten eingenommene Prophylaxe-Therapie beitragen, denn unter Prophylaxe ist die Notwendigkeit der zusätzlichen Einnahme von Akuttherapien deutlich herabgesetzt.

Außer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bestehen gemäß FI keine Kontraindikationen ggü. Lasmiditan [5].

Auf eine Differenzierung in einen ambulanten und stationären Versorgungsbereich wird verzichtet, da es sich bei der Therapie mit Lasmiditan um eine maßgeblich im ambulanten Bereich durchgeführte Therapie handelt.

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.

Es kann nicht valide geschätzt werden, welche Änderungen sich in den Jahrestherapiekosten ergeben werden.

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.

Informationen bezüglich des Behandlungsmodus, sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und sonstige GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Für Informationen zu Preisen wurde die Lauer-Taxe (Stand: 01.März 2022) herangezogen [5-16].

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. Eli Lilly and Company 2017. A Study of Three Doses of Lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute TReaTment of MigrAiNe: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study (SPARTAN) Stand: Juni 2017
2. CoLucid Pharmaceuticals Inc. 2017. A Study of Two Doses of LAsMiditan (100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the AcUte Treatment of MigRAIne: A

- randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study (SAMURAI) Stand: Februar 2017.
3. Eli Lilly and Company 2020. Randomized Controlled Trial of Lasmiditan Over Four Migraine Attacks (CENTURION) Stand: Juli 2020.
 4. Eli Lilly and Company 2018. An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan (100 mg and 200 mg) in the Acute Treatment Of Migraine (GLADIATOR) Stand: März 2018.
 5. Eli Lilly Nederland, B. V. 2022. Fachinformation Lasmiditan (RAYVOW®). Stand: August 2022.
 6. Almirall S.A. 2020. Fachinformation Almotriptan (Alogran 12,5 mg Filmtablette). Stand: Oktober 2020.
 7. Viatrix Pharma GmbH 2022. Fachinformation Eletriptan (RELPAK®). Stand: Mai 2022.
 8. Berlin-Chemie AG 2017. Allegro® 2,5 mg Filmtabletten Frovatriptan Stand: Mai 2017.
 9. Ratiopharm GmbH 2020. Fachinformation Naratriptan (Naratriptan-ratiopharm®). Stand: Dezember 2020.
 10. AbZ-Pharma GmbH 2022. Fachinformation Rizatriptan (Rizatriptan AbZ 10 mg Schmelztablette). Stand: August 2022.
 11. Mylan Germany GmbH 2022. Sumatriptan dura 50 mg /100 mg Filmtabletten Stand: Juni 2022.
 12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2021. Fachinformation Sumatriptan (Imigran-Inject). Stand: Juni 2021.
 13. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2021. Imigran Nasal mite 10 mg / Imigran Nasal 20 mg Stand: Juni 2021.
 14. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH 2018. Fachinformation Zolmitriptan (Zolmitriptan-neuraxpharm® Schmerztabletten). Stand: Mai 2018
 15. Grünenthal GmbH 2020. Fachinformation Zolmitriptan (AscoTop® Nasal 5 mg/Dosis Nasenspray Lösung). Stand: August 2020.
 16. Lauer-Fischer GmbH 2023. LAUER-TAXE® *Online 4.0* Stand: 01. März 2023.
 17. Eli Lilly and Company 2023. Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII –

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe).

19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. Jacobson (Übende Interventionen, Gruppenbehandlung) entsprechend der EBM-Ziffer 35112 mit Stand 2023/1.

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 folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Lasmiditan wurden der Fachinformation entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Generell beträgt die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen 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 ein Patient auf die erste Dosis nicht anspricht, ist es unwahrscheinlich, dass eine zweite Dosis bei derselben Attacke von Nutzen ist.

Lasmiditan kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Lasmiditan wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) und die Verkehrstüchtigkeit

Lasmiditan ist mit Nebenwirkungen, die das ZNS betreffen, verbunden. 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. Patienten, die diesen Rat nicht befolgen können, sollten Lasmiditan nicht einnehmen.

Serotonin-Syndrom

Serotonin-Syndrom wurde berichtet und kann unter Lasmiditan auftreten oder bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln [z.B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), trizyklische Antidepressiva (TCAs) und Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer]. Die klinische Erfahrung zur Anwendung von Lasmiditan und Triptanen in zeitlicher Nähe ist begrenzt. Die Risiken, ein Serotonin-Syndrom zu entwickeln, können sich addieren. 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.

ZNS-dämpfende Arzneimittel

Aufgrund des Potenzials von Lasmiditan, eine Sedierung sowie andere kognitive und/oder neuropsychiatrische Nebenwirkungen zu verursachen, sollte Lasmiditan in Kombination mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden.

Nicht bestimmungsgemäßer Arzneimittelgebrauch oder Missbrauchspotenzial

In einer Studie zum Missbrauchspotenzial zeigten Menschen mit Drogenkonsum bei Einzelgaben von 100 mg oder 200 mg Lasmiditan eine größere Vorliebe für Lasmiditan als für Placebo. In einer separaten Studie fand sich bei gesunden Probanden kein Hinweis auf einen körperlichen Entzug nach abruptem Absetzen nach 7 Tagen der Einnahme.

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

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Der übermäßige Gebrauch jeglicher Art von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Wenn dies festgestellt oder vermutet wird, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung beendet werden. Die Diagnose des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch sollte bei Patienten angenommen werden, die trotz (oder wegen) regelmäßiger Einnahme von Arzneimitteln gegen Kopfschmerzen häufig oder täglich an Kopfschmerzen leiden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Lasmiditan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Auswirkungen von Lasmiditan auf die Entwicklung des menschlichen Fötus sind nicht bekannt. Die Einnahme von Lasmiditan während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Lasmiditan und/oder seine Metaboliten wurden in die Milch von stillenden Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Lasmiditan in der menschlichen Muttermilch, die Auswirkungen von Lasmiditan auf das gestillte Kind oder die Auswirkungen von Lasmiditan auf die Milchproduktion vor.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lasmiditan verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lasmiditan zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden. Die Exposition des Neugeborenen kann minimiert werden, indem das Stillen für 24 h nach der Behandlung vermieden wird.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Lasmiditan die menschliche Fortpflanzungsfähigkeit beeinflusst. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lasmiditan hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nach jeder Einnahme von Lasmiditan für mindestens 8 h keinen Aktivitäten nachzugehen, die eine erhöhte Vorsicht erfordern, wie das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen, selbst wenn sie sich dazu in der Lage fühlen. Patienten, die diesen Rat nicht befolgen können, sollten Lasmiditan nicht einnehmen.

Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien mit einer Lasmiditan-Überdosierung vor. Meldungen von Überdosierungen enthielten Nebenwirkungen ähnlich denen, die bei niedrigeren Dosierungen beobachtet wurden, einschließlich Benommenheit, Schläfrigkeit, Erschöpfung, Parästhesie und Hypästhesie. Diese waren jedoch nicht mit einer Zunahme des Schweregrades oder der Häufigkeit verbunden. Da unerwünschte Wirkungen im Fall einer Überdosierung möglich sind, sollten Patienten jedoch auf Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Es ist kein Antidot gegen eine Lasmiditan-Überdosierung bekannt.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

Lasmiditan ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (SmPC, Annex IIB [2]).

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Lasmiditan sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2], siehe Tabelle 3-19.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Auswirkungen auf das ZNS und Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 4.7). Anweisungen auf der inneren und äußeren Verpackung: Auf dem äußeren Karton wird den Patienten geraten, bis mindestens 8 h nach der Einnahme von Lasmiditan kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.
Wichtige potenzielle Risiken	
Unerwünschte Schwangerschaftsfolgen.	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6).
Arzneimittel-Missbrauch.	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4).
Fehlende Information	
Langzeit intermittierende Behandlung.	Keine.
h: Stunde; SmPC: Summary of Product Characteristics.	

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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 ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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 wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Lasmiditan entnommen.

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. Eli Lilly Nederland, B. V. 2022. Fachinformation Lasmiditan (RAYVOW®). Stand: August 2022.
2. European Medicines Agency (EMA) 2022. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lasmiditan (RAYVOW®)2021.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment report Lasmiditan (RAYVOW®).

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 3-11 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 3-11 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 3-20: 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)
	Keine.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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 Patientenpopulationen.

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.

Nicht zutreffend.