

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rimegepant (VYDURA®)

PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 B

*Präventive Behandlung von episodischer Migräne bei
Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro
Monat haben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	69
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	70

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	71
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Phasen einer typischen Migräneattacke und pathophysiologische Korrelate	15
Tabelle 3-2: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne.....	20
Tabelle 3-3: 1-Jahres-Prävalenz der Migräne in Deutschland	26
Tabelle 3-4: Prozentualer Anteil von Frauen und Männern an der Gesamtheit der Frauen und Männer mit Migräne, getrennt nach Altersgruppen	27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prognose der GKV-Zielpopulation.....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	31
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	41
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	47
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	58
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	69
Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	73

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CLcr	Kreatinin-Clearance (<i>Creatinin-Clearance</i>)
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CSD	Kortikale Streudepolarisation (<i>Cortical Spreading Depression</i>)
CSFD	Datenbank der deutschen Betriebskrankenkassen (<i>German Company Sickness Fund Database</i>)
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
E	Einheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEIG	<i>European Economic Interest Grouping</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
et al.	Und andere
FB	Festbetrag

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GM	<i>German Modification</i>
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
i.e.	In einem
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICHD-3	<i>International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition</i>
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IHS	<i>International Headache Society</i>
IU	<i>International Unit</i>
K	Kalium
LPFV	<i>Last Patient First Visit</i>
LPI	<i>Last Patient In</i>
M2Q	Mindestens 2 Quartale
MAA	<i>Marketing Authorisation Application</i>
mAb	Monoklonaler Antikörper (<i>Monoclonal Antibody</i>)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MOH	Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz (<i>Medication Overuse Headache</i>)
MSQ	<i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkung

ODT	Schmelztablette (<i>Orally Disintegrating Tablet</i>)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	Peroral
PAG	Periaquäduktale Graue
P-gp	P-Glykoprotein
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch (<i>European Pharmacopoeia</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RF-R	<i>Role Function - Restrictive</i>
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
St	Stück
TCA	Trizyklisches Antidepressivum
vs.	Versus
YLD	Lebensjahre mit Behinderung (<i>Years Lived with Disability</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	Zum Beispiel
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

VYDURA® mit dem Wirkstoff Rimegepant ist gemäß Fachinformation indiziert zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben (Anwendungsgebiet B, dargestellt im vorliegenden Modul 3 B) (1). Außerdem wird es zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen angewendet (Anwendungsgebiet A). Anwendungsgebiet A wird in Modul 3 A dargestellt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Rimegepant zugrunde gelegt:

- a) Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen
 - Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab oder Atogepant
- b) Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
 - Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab oder Eptinezumab.

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).

Es fanden verschiedene Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß §8 Absatz (Abs.) 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zu Rimegepant statt (2–5). Das letzte Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „Rimegepant zur Prophylaxe der Migräne“, in dem durch den G-BA eine zVT für Rimegepant bestimmt wurde, fand am 16.03.2022 statt (Vorgangsnummer 2021-B-460). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 02.05.2022 übermittelt (3).

Mit dem Beschluss zu Eptinezumab hat der G-BA am 16.02.2023 für das vorliegende Anwendungsgebiet eine aktualisierte zVT bestimmt (6). Diese wird folglich auch für die Nutzenbewertung von Rimegepant zugrunde gelegt. Zusätzlich wird Atogepant für Teilpopulation a) in die zVT aufgenommen, da der Wirkstoff zugelassen und seit dem 01.03.2025 in Deutschland verfügbar ist (7, 8). Es handelt sich bei Atogepant, wie bei Rimegepant, um einen *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP)-Rezeptorantagonisten. Außerdem wird Eptinezumab für Teilpopulation b) in die zVT aufgenommen, da auch dieser Wirkstoff zugelassen und in Deutschland verfügbar ist und eine Nutzenbewertung durch den G-BA durchlaufen hat (6, 9). Die zVT ist daher die folgende:

- a) Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen
- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab oder Atogepant
- b) Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab oder Eptinezumab (6).

Pfizer folgt der zuletzt vom G-BA festgelegten zVT nicht vollständig, sondern ergänzt die zuletzt vom G-BA festgelegte zVT aufgrund der Markteinführung von Atogepant und der Nutzenbewertung von Eptinezumab. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gegenüber der benannten zVT geführt und die vom G-BA zuletzt bestimmte zVT (um Atogepant und Eptinezumab ergänzt) damit umgesetzt.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die Niederschrift zu dem letzten Beratungsgespräch des G-BA sowie die aktuell gültige Fachinformation von VYDURA® mit dem Wirkstoff Rimegepant herangezogen (1, 3). Außerdem wurde die Fachinformation und die Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) von Atogepant und die Fachinformation und der Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Eptinezumab verwendet (6–9).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Stand: April 2025 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-242 Rimegepant zur Behandlung der Migräne 07.12.2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-460 Rimegepant zur Prophylaxe der Migräne 02.05.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zu Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-042

Rimegepant zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen
12.06.2023.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-459 Rimegepant zur Akutbehandlung der Migräne 02.05.2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
7. European Medicines Agency (EMA). Aquipta. 2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta>. [Zugriff am: 05.04.2025].
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation AQUIPTA® 10 mg/60 mg Tabletten: Stand: November 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
9. Lundbeck GmbH. Fachinformation VYEPTI 100 mg/300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: September 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].

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.

Krankheitsbeschreibung

Die Migräne ist eine häufig auftretende, chronisch-verlaufende, neurologische Erkrankung mit genetischer Prädisposition und heterogener Krankheitsausprägung. Die Patient:innen leiden während der Migräneattacken unter mittelstarken bis starken Migränekopfschmerzen, die von 4 Stunden bis zu mehreren Tagen anhalten können. Migräneattacke und Migräneanfall werden, wie in der S1-Leitlinie, synonym verwendet (1). Abgesehen von den Migränekopfschmerzen können mit Migräneattacken auch andere körperliche und psychische Beeinträchtigungen einhergehen. Unter anderem leiden Patient:innen unter Übelkeit und Erbrechen, aber auch unter Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Gerüchen und Geräuschen (2, 3). Migränepatient:innen

weisen eine erhöhte Lebenszeitprävalenz für Depressionen, Angsterkrankungen, Panikstörungen, Schlafstörungen und kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen auf (4–7).

Die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) zählt die Migräne zu den 10 führenden Ursachen für Lebensjahre mit Behinderung (*Years Lived with Disability*, YLD). Es handelt sich dabei um ein Maß zur Abschätzung der durch eine Erkrankung verursachten körperlichen Einschränkungen (8–10). Aufgrund von individuellen und gesellschaftlichen Belastungen und auch durch die finanziellen Kosten für die Gesellschaft stellen Kopfschmerzerkrankungen laut der WHO ein großes Problem für das Gesundheitswesen dar. Kopfschmerzerkrankungen treten in den produktiven Jahren am häufigsten auf und führen zu verringerter Produktivität und Arbeitsunfähigkeit (11).

Die primären Therapieziele der präventiven Behandlung der Migräne sind die Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer von Migräneattacken, die Vermeidung von Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerzen (*Medication Overuse Headache*, MOH) und die Verbesserung der Lebensqualität von Patient:innen (1). Sie umfassen die Reduktion der Migränefrequenz (Verringerung der Anzahl an Migränetagen pro Monat), die Verringerung der Migräneschwere (Reduktion der Intensität der Migräneanfälle, sodass sie weniger beeinträchtigend sind), die Verkürzung der Dauer der Migräneattacken, die Verbesserung der Lebensqualität (Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und Funktionsfähigkeit im Alltag, gemessen durch spezifische Fragebögen wie den *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* [MSQ]), die Reduktion des Bedarfs an Akutmedikation (Verringerung der Notwendigkeit, Akutmedikamente zur Behandlung von Migräneanfällen einzunehmen), die Vermeidung von MOH (Vermeidung von Kopfschmerzen, die durch übermäßigen Gebrauch von Akutmedikamenten verursacht werden können) und langfristige Verträglichkeit und Sicherheit.

Klinische Symptomatik / Klinische Manifestation und krankheitsspezifische Symptome

Die Migräneattacke ist das Leitsymptom der Migräne, welche sich in 4 Phasen unterteilen lässt: die Prodromalphase, die Auraphase, die Kopfschmerzphase und die Rückbildungsphase (12).

Tabelle 3-1 zeigt eine Übersicht der Phasen einer typischen Migräneattacke und deren pathophysiologischen Korrelate.

Tabelle 3-1: Phasen einer typischen Migräneattacke und pathophysiologische Korrelate

Phase der Migräneattacke Zeitliche Charakteristika	Symptomatik	Pathophysiologie
Prodromalphase		
Dauer ca./bis zu 12 h Auftreten mehrere h bis zu 2 d vor Beginn von Aura oder Kopfschmerzen	Stimmungsschwankungen, Aufmerksamkeits- und Verhaltensänderungen, Konzentrationsstörungen, Gähnen, Heißhunger, gastrointestinale Symptome, Nacken- und Schulterschmerzen	Fehlfunktion des Hypothalamus, gesteigerte dopaminerge Aktivität
Auraphase		
Dauer 5-60 min Langsame Entwicklung der Symptome Während oder innerhalb von 60 min nach der Aura treten die Kopfschmerzen auf	Sehstörungen, Flimmerskotome, Hyp- /Hyperästhesie, Sprach- oder Sprechstörungen, Hemiparese	„Cortical Spreading Depression“, erhöhte extrazelluläre K ⁺ - und Glutamatkonzentration
Kopfschmerzphase		
Dauer 4-72 h (falls unbehandelt oder nicht erfolgreich behandelt ^a) (mediane Dauer ist 24 h)	Pulsierende Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie, Hyperosmie	Aktivierung des dextrigeminovaskulären Systems, Freisetzung von Neurotransmittern und vasoaktiven Polypeptiden, Sensibilisierung und Allodynie, Hemmung antinozizeptiver Hirnstammareale
Rückbildungsphase		
Dauer bis zu 24 h (im Durchschnitt < 12 h)	Abnahme der Symptome	(Re-)Aktivierung antinozizeptiver Systeme, z. B. PAG
a: Gemäß der AWMF S1-Leitlinie sollten Arzneimittel zur Akutbehandlung bereits zu Beginn der Migräneattacke eingenommen werden, da der Behandlungserfolg dann höher ist als zu einem späteren Zeitpunkt der Einnahme. Die Dauer der Kopfschmerzphase verkürzt sich bei erfolgreicher Akuttherapie entsprechend (1). AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; ca.: Circa; d: Tag; h: Stunde; K: Kalium; min: Minute; PAG: Periaquäduktale Graue Substanz Quelle: Modifiziert nach (12)		

Die Prodromalphase kündigt die Migränekopfschmerzen sowie ggf. die Aura durch Vorboten wie Müdigkeit und Stimmungsschwankungen bis zu 2 Tage im Voraus an (12). Die für die Prodromalphase charakteristischen Symptome weisen auf eine Fehlregulation in homöostatischen Regelkreisen des Hypothalamus und auf eine dopaminerge Überaktivität hin (13–15).

Die Auraphase tritt bei circa 1/3 der Patient:innen vor der Kopfschmerzphase auf. Sie kann Reiz- und Ausfallsymptome wie Seh-, Empfindungs-, Sprach- und Ausdrucksstörungen sowie motorische Symptome beinhalten, welche sich innerhalb von 5-20 Minuten entwickeln und in der Regel innerhalb von einer Stunde abklingen (12). Während der Auraphase ist eine Depolarisationswelle neuronaler und glialer Zellen zu beobachten (Kortikale Streudepolarisation [*Cortical Spreading Depression*, CSD]), welche eine Störung der Ionen-Zusammensetzung im Grenzbereich zwischen Neuronen und Gliazellen nahelegt. Parallel kommt es zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (16–18).

Während der Kopfschmerzphase leiden Patient:innen unter mittelstarken bis starken, pulsierenden bzw. pochenden, überwiegend einseitigen Kopfschmerzen. Üblicherweise steigert sich der Kopfschmerz zu einer Plateauphase und klingt anschließend ab. Häufig werden die Schmerzen durch körperliche Aktivität verstärkt. Begleitsymptome der Migränekopfschmerzen sind dabei unter anderem Übelkeit, Erbrechen und Licht-, Geruchs-, und Geräuschempfindlichkeit. Unbehandelt oder unzureichend behandelt können die Kopfschmerzen bis zu 3 Tage andauern (12). Das Auftreten der Migränekopfschmerzen wird auf eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems zurückgeführt, welche möglicherweise eine Folge der CSD und elektrophysiologischer Änderungen im Hirnstamm ist (19).

Die Rückbildungsphase dauert bis zu 2 Tage. Gekennzeichnet ist die Rückbildungsphase durch Symptome wie Müdigkeit, Störungen der Kognition, Stimmungsschwankungen, gastrointestinale Symptome, körperliche Schwäche oder Benommenheit. Während der Rückbildungsphase nehmen die Symptome der Kopfschmerzphase ab (12).

Neben den 4 Phasen der Migräneattacke gibt es die interiktale Phase, welche die Zeit zwischen den Migräneattacken beschreibt. In dieser Phase sind Patient:innen überwiegend beschwerdefrei was die Migränesymptome betrifft. Allerdings berichten Patient:innen in dieser Phase von Ängsten, Gefühlen der Stigmatisierung, Vermeidungsverhalten und sozialem Rückzug (12, 20, 21). In dieser Phase wird eine verminderte serotonerge Neurotransmission sowie veränderte Habituationsvorgänge im Gehirn vermutet, die das Auftreten der nächsten Migräneattacke begünstigen bzw. anstoßen könnten (22).

Verlauf der Erkrankung

Der Krankheitsverlauf der Migräne ist, ähnlich wie die klinische Manifestation, sehr variabel und kann eine Verschlechterung der Migräne beinhalten (23). Jährlich entwickeln circa 3 % der Patient:innen mit episodischer Migräne eine chronische Migräne (24). Die Progression der Erkrankung ist unter anderem 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 (25, 26). Risikofaktoren für eine Progression sind eine hohe Kopfschmerzhäufigkeit, ein Medikamentenübergebrauch und eine unzureichende Akuttherapie der Migräne (7, 27–29). Bei effektiver Behandlung (bestehend aus Akutmedikation, Prophylaxe und Edukation) oder auch spontan ist allerdings auch eine Rückkehr zur episodischen Migräne möglich.

Einfluss auf Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann durch eine Migräneerkrankung erheblich beeinträchtigt sein (30). Durch Schmerzen und die Begleitsymptome von Migräneattacken sowie den Ausfall oder die Beeinträchtigung im beruflichen, familiären und sozialen Alltag haben Patient:innen häufig einen hohen Leidensdruck (21).

Pathophysiologie und Risikofaktoren

Pathophysiologische Grundlagen

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 (22). Eine Migräneattacke ist verbunden mit einer erhöhten neuronalen Aktivität in Kernen des Hirnstamms und Cortex (31). Im Zuge einer CSD (32) kommt es zu einer abnormalen Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und einer damit verbundenen Ausschüttung von vasoaktiven Neuropeptiden wie CGRP und *Substance P* aus zentralen und peripheren Nervenendigungen des Trigeminusnervs (33, 34). Die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems führt durch die Wirkung des ausgeschütteten CGRP auf CGRP-Rezeptoren zu einem Prozess der neurogenen Entzündung. Dies führt zu einer Vasodilatation, einer erhöhten kapillären Permeabilität und einer gleichzeitigen Sensibilisierung von Schmerz- und Dehnungsrezeptoren in den Gefäßwänden, was zu einer erhöhten Erregbarkeit der Nervenzellen führt. Für Migränepatient:innen wird das Pulsieren des Blutes durch die Gefäße zu einem schmerzhaften Reiz, der den Migränekopfschmerz auslöst (35). Die Migränephasen und die einhergehenden pathophysiologischen Korrelate der Migräne werden in Tabelle 3-1 dargestellt. Weitere Details zur Physiologie der Migräne sind Modul 2 zu entnehmen.

Risikofaktoren

Genetische Faktoren

Die Migräne ist eine multifaktorielle Erkrankung und weist einige genetische Risikofaktoren auf. So haben circa 50 % der Migränepatient:innen eine weitere betroffene Person unter ihren Verwandten 1. Grades (36).

Geschlechts- und altersspezifische Faktoren

Migräne tritt bei Frauen überproportional häufiger auf als bei Männern. So sind circa 18 % der Frauen vs. 6 % der Männer betroffen. Migräneerkrankungen betreffen meist Menschen jüngeren oder mittleren Alters. Die Prävalenz ist zwischen 18 und 44 Jahren am höchsten. Häufig setzt die Migräne im kindlichen, jugendlichen oder frühen Erwachsenenalter ein (37).

Triggerfaktoren

Sogenannte Triggerfaktoren sind von Risikofaktoren der Krankheitsentstehung zu unterscheiden. Triggerfaktoren können bei Patient:innen mit einer Migräneerkrankung die einzelne Migräneattacke auslösen, wobei circa 3/4 der Patient:innen Auslöser benennen

können. Die häufigsten Faktoren, die Migräneattacken triggern, sind Stress, hormonelle Veränderungen (bei Frauen der Östrogenabfall vor der Menstruation), Wetterumschwünge, ausgelassene Mahlzeiten oder zu geringe Flüssigkeitszufuhr, unregelmäßiger Wach-/Schlafrythmus, Licht, Alkohol, olfaktorische und auditorische Reize (38), Ernährung und Medikamente (19, 37, 39, 40).

Diagnostik und Verlaufskontrolle/ Klassifikation und Diagnosekriterien der Migräne nach ICHD sowie Diagnosestellung

Die Klassifikation der Migräne erfolgt anhand international anerkannter Kriterien, erstellt vom *Headache Classification Committee* der *International Headache Society* (IHS). Die aktuelle 3. Ausgabe der „*The International Classification of Headache Disorders*“ (ICHD-3) aus dem Jahr 2018 wird verwendet.

Die Migräne ist innerhalb der primären Kopfschmerzerkrankungen auf der 1. Ebene (Ebene 1) als Hauptdiagnose angeordnet. Folgende Unterformen der Migräne sind auf der 2. Ebene gemäß ICHD-3-Klassifizierung benannt: 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). Diese Unterformen können außerdem noch weiter untergliedert werden.

Die Migräneunterformen ab der 2. Ebene lassen sich, orientiert an der Klassifizierung nach ICHD-3, wie folgt zusammenfassen:

- 1.1 Migräne ohne Aura: Früher als die einfache Migräne bezeichnet, handelt es sich hierbei um die häufigste Unterform. Bei episodischer Migräne leiden Betroffene in unterschiedlich großen zeitlichen Abständen an bis zu 14 Tagen im Monat unter Migräne. Von der chronischen Ausprägung unterscheidet sie sich daher maßgeblich in der Häufigkeit der Attacken (40, 41).
- 1.2 Migräne mit Aura: Circa 1/3 der Patient:innen haben diese Unterform der Migräne, die früher als klassische Migräne bezeichnet wurde. Nicht in jeder Migräneattacke tritt eine Aura auf. Die Symptome des neurologischen Aura-Symptomkomplexes sind in Tabelle 3-1 zu finden.
- 1.3 Chronische Migräne: Eine Migräne wird als chronisch gewertet, wenn Kopfschmerzen für mehr als 3 Monate an 15 oder mehr Tagen des Monats, von denen 8 oder mehr Tage pro Monat die Eigenschaften von Migränekopfschmerzen haben. Im Unterschied zur chronischen Migräne spricht man bei Migräne mit Kopfschmerzen an weniger als 15 Tagen pro Monat von einer episodischen Migräne.
- 1.4 Migränekomplikationen: Neurologische Störungen, die bei Migränekomplikationen auftreten, können länger als die einzelne Migräneattacke dauern. Beispiele dafür sind der Status migraenosus und die persistierende Aura ohne Hirninfarkt.

1.5 Wahrscheinliche Migräne: Attacken und/oder Kopfschmerzen, denen ein erforderliches Merkmal fehlt, um die Kriterien der aufgeführten Migränekopfschmerzen vollständig zu erfüllen, werden als wahrscheinliche Migräne klassifiziert.

1.6 Episodische Syndrome, welche mit Migräne assoziiert sein könnten: Je nach Ausprägung liegen wiederkehrende Attacken mit starker Übelkeit und Erbrechen (zyklisches Erbrechen), episodisch auftretende mittellinienbetonte Bauchschmerzen (abdominelle Migräne) oder wiederkehrende kurze Schwindelattacken vor (40).

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.

Therapie/Therapieoptionen und allgemeines Therapieziel

Die S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wurde im Jahr 2022 aktualisiert und wird herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) (1). Bei der Therapie der Migräne wird zwischen der präventiven Behandlung und der Akuttherapie unterschieden.

Die primären Therapieziele der präventiven Behandlung der Migräne sind die Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer von Migräneattacken. Außerdem soll MOH vorgebeugt werden (1).

Der Bedarf für eine Migräneprophylaxe ergibt sich durch besonderen Leidensdruck, eine eingeschränkte Lebensqualität und durch das Risiko des Übergebrauchs von Medikamenten. Zusätzlich sind laut S1-Leitlinie die folgenden Kriterien relevant: 3 und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen; Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten; Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptanen, siehe Modul 3 A) nicht ansprechen; Patient:innen, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können; bei Zunahme der Attackenfrequenz und Zunahme der Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln; bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder lang anhaltenden Auren; nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktursachen (1).

Die Auswahl eines Migräneprophylaktikums sollte sich an Attackenhäufigkeit (episodisch versus [vs.] chronisch), Begleiterkrankungen und individuellen Bedürfnissen der Patient:innen

orientieren. Dabei gilt eine präventive Behandlung der Migräne als wirksam, wenn eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von 50 % oder mehr bei episodischer Migräne und von 30 % oder mehr bei chronischer Migräne erreicht werden kann (1). Die Verbesserung des Ansprechens auf eine Akuttherapie, die Verhinderung der Progression der Erkrankung und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Verbesserung der Funktion und Verminderung der Beeinträchtigung sind weitere Kriterien für eine wirksame Migräneprophylaxe. Außerdem tragen eine gute Sicherheit und Verträglichkeit und damit eine Reduktion der Abhängigkeit von schlecht vertragenen, unwirksamen und ungewollten Therapien dazu bei, eine anhaltende Anwendung und damit eine Wirksamkeit überhaupt erst zu ermöglichen. Patient:innen soll ermöglicht werden, die Krankheit als kontrollierbar zu erleben und damit die Selbstwirksamkeit zu stärken. Auch die Reduktion von kopfschmerzbedingten Belastungen und psychischen Symptomen ist relevant (42). Die Therapiedauer einer wirksamen, präventiven Behandlung der Migräne hängt von der Schwere der Migräne, von Komorbiditäten (z. B. MOH) und der verabreichten Substanz ab (1).

Tabelle 3-2: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Medikamentöse Prophylaxe der Migräne	
Grundsätze der medikamentösen Prophylaxe	Kombination mit nicht medikamentösen Maßnahmen:
Aufklärung im Vorfeld: - Wirksamkeit: Reduktion der Kopfschmerzen um ca. 50 %, bei chronischer Migräne um 30 % - bei oraler Medikation zeitlich verzögerter Wirkeintritt - Nebenwirkungen: detaillierte Aufklärung je nach Präparat, NW oft früh in der Eindosierung Orale Medikamente langsam einschleichen, „start low, go slow“ Therapiemonitoring: Kopfschmerztagebuch Therapiedauer: 6-12 Monate, dann auf Notwendigkeit prüfen Therapiewechsel/-abbruch: falls innerhalb von 2-3 Monaten nach Erreichen der Enddosis keine befriedigende Besserung	- regelmäßiger aerober Ausdauersport - verhaltenstherapeutische Maßnahmen, z. B.: Entspannungsverfahren, Biofeedback - psychologische Schmerztherapie, z. B.: Schmerzbewältigung, Stressmanagement - ggf. kognitive Verhaltenstherapie
Auswahl/Abwägen der Prophylaxe in Absprache mit dem Patienten nach	
- Grad der wissenschaftlichen Evidenz - Kopfschmerzfrequenz/Leidensdruck - antizipierten Nebenwirkungen und Komorbiditäten - Lebensumständen (z. B. Schichtdienst) - Patientenpräferenzen	

Medikamentöse Prophylaxe der Migräne		
Optionen medikamentöser Prophylaxe		
Medikamente mit hoher Evidenz: Betablocker: Propranolol, Metoprolol, Bisoprolol Flunarizin ⁵ Valproinsäure ^{1, 4} Topiramat ² Amitriptylin (TCA) Onabotulinumtoxin A (bei chronischer Migräne) ²	Monoklonale Antikörper (hohe Evidenz)³: Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor Eptinezumab i.v. Erenumab s.c. Fremanezumab s.c. Galcanezumab s.c.	Medikamente mit geringerer Evidenzlage: Opipramol ⁴ Venlafaxin ⁴ (ASS) Magnesium Magnesium + Vitamin B2 + Coenzym Q10 ACE-Hemmer ⁴ (Lisinopril) Sartane ⁴ (Candesartan)
¹ nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter ² Evidenz aus prospektiven Studien zur chronischen Migräne ³ Vorgaben des G-BA zur Kostenerstattung durch die gesetzl. Krankenversicherung sind bei Verordnung zu beachten ⁴ Off-Label-Anwendung ⁵ Therapiedauer 6 Monate		Additiv oder alternativ zur nicht medikamentösen und medikamentösen Prophylaxe: nichtinvasive Neuromodulation
ACE: Angiotensinkonversionsenzym; ASS: Acetylsalicylsäure; ca.: Circa; CGRP: <i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i> ; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; i.v.: Intravenös; NW: Nebenwirkung; s.c.: Subkutan; TCA: Trizyklisches Antidepressivum; z. B.: zum Beispiel Quelle: (1)		

Gemäß der S1-Leitlinie sind die folgenden Wirkstoffklassen für die präventive Behandlung der Migräne zugelassen: CGRP-Inhibitoren, Antihypertensiva, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Kalziumkanal-Blocker und Botulinumtoxin (1). Außerdem sind Gepante der 2. Generation für die präventive Behandlung der Migräne zugelassen (43).

Ohne Einschränkung auf vorbehandelte Patient:innen sind die Wirkstoffe Amitriptylin, Metoprolol, Propranolol, Erenumab und die CGRP-Inhibitoren Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab laut ihren jeweiligen Fachinformation zugelassen (44–50). Patient:innen mit einer oder mehreren Vorbehandlungen sollen demnach mit Botulinumtoxin A, Flunarizin oder Topiramat behandelt werden (51–54). Die Behandlung mit Alternativen soll sorgfältig abgewogen werden. Botulinumtoxin A ist darüber hinaus bei episodischer Migräne nach heutigem Kenntnisstand nicht wirksam und zur Behandlung dieser Patient:innen auch nicht zugelassen (1). Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren fasst der G-BA die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A und Erenumab unter dem Begriff „konventionelle Migräneprophylaxe“ zusammen (55). Zusätzlich zu den Empfehlungen der S1-Leitlinie ist Atogepant als Gepant der 2. Generation seit dem 01.03.2025 für die präventive Behandlung der Migräne in Deutschland verfügbar (43).

Abgesehen von den genannten Arzneimitteln empfiehlt die S1-Leitlinie nicht-medikamentöse Optionen wie neuromodulierende Verfahren, regelmäßigen Ausdauersport, Akupunktur, Psychotherapie und verhaltenstherapeutische Maßnahmen für die Migräneprophylaxe (1).

Während circa 45 % der Patient:innen mit häufiger episodischer Migräne und praktisch alle Patient:innen mit chronischer Migräne die Indikation für eine Migräneprophylaxe haben, wird nur eine Minderheit entsprechend behandelt (9, 37, 56–58). So erhalten weniger als 50 % der Patient:innen mit chronischer Migräne, deren Lebensqualität in besonderem Maße durch die Erkrankung eingeschränkt ist (56), eine präventive Behandlung (59). Ungefähr die Hälfte der Patient:innen, die eine konventionelle Migräneprophylaxe erhalten, bricht diese Behandlung innerhalb des 1. halben Jahres aufgrund von Nebenwirkungen oder ungenügender Wirksamkeit wieder ab (57). Trotz der Häufigkeit der Erkrankung, des vorhandenen Therapiebedarfs und des Vorliegens zugelassener Therapieoptionen besteht somit eine Unterversorgung in der Migräneprophylaxe (37, 58, 60, 61).

Die Gründe für diese Unterversorgung sind bei einer limitierten Auswahl von wirksamen Therapieoptionen vor allem Kontraindikationen und Nebenwirkungen, die die Therapieadhärenz beeinträchtigen (57, 62, 63) oder eine Behandlung unmöglich machen (64), sowie eine lange Dauer bis die Wirksamkeit für die Patient:innen spürbar wird (65, 66).

Mit konventionellen Therapieoptionen kann für einen relevanten Anteil von Patient:innen keine geeignete Prophylaxe gefunden werden, da unter anderem Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Gewichtszunahme von den Patient:innen schlecht toleriert werden, sodass die Einnahme nicht langfristig aufrechterhalten wird. Ein zusätzlicher Grund für eine unzureichende Therapieadhärenz ist der verzögerte Wirkeintritt von konventionellen Therapieoptionen (65, 66), mit denen es Monate dauern kann, bis eine Wirksamkeit für die Patient:innen spürbar ist (1, 37, 59, 65, 67, 68).

Die größten Einschränkungen der aktuell bestehenden Therapieoptionen der konventionellen Migräneprophylaxe sind somit Kontraindikationen, Nebenwirkungen und der verzögerte Eintritt der Wirksamkeit.

Bevor CGRP-Antagonisten zugelassen wurden gab es keine Wirkstoffe, die spezifisch für die Migräneprophylaxe entwickelt worden waren (69). Es handelt sich dabei um die ersten Wirkstoffe mit einem an der Pathophysiologie der Migräne ausgerichteten Wirkmechanismus. Die Entwicklung der CGRP-Antagonisten war zugeschnitten auf den Bedarf an gut verträglichen und effektiven Arzneimitteln in der Migränetherapie. Aufgrund ihrer höheren Therapiekosten im Vergleich mit konventionellen Therapien sind sie in der Praxis nicht für alle Patient:innen die erste Wahl. Für Patient:innen, für die eine konventionelle Therapie nicht ausreichend wirksam war, kontraindiziert oder nicht geeignet ist, ist für die Wirkstoffe Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den G-BA bestätigt (70–72). Sie stellen nach Einschätzung des G-BA für diese Population den aktuellen Therapiestandard dar (73). Als weiterer CGRP-Antagonist ist Eptinezumab zugelassen und hat ein Nutzenbewertungsverfahren des G-BA durchlaufen. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden (55). Alle 4 monoklonalen Antikörper (*Monoclonal Antibody*, mAb) wurden klinischen Studien unterzogen, in denen sie eine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigten. Die mAb sind große Moleküle, die die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Sie werden entweder subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) verabreicht. Gemäß S1-Leitlinie sollten die mAb bei Schwangeren oder während der Stillzeit nicht eingesetzt werden.

Außerdem sollten sie bei Frauen, die keine oder keine ausreichende Kontrazeption betreiben, nicht eingesetzt werden (1).

Für diejenigen Patient:innen, bei denen die „klassischen“ Migräneprophylaktika nicht wirksam sind, nicht vertragen wurden oder wenn Kontraindikationen bestehen, ist Rimegepant neben den mAb die einzige weitere Therapieoption, die durch die Leitlinie für die präventive Behandlung der Migräne empfohlen wird (1). Atogepant ist neben Rimegepant der einzige weitere orale CGRP-Rezeptorantagonist, der für die präventive Behandlung der Migräne zugelassen ist (43).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Rimegepant

Rimegepant ist der erste Wirkstoff, der sowohl zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat als auch zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura zugelassen und indiziert ist (74). Die Gabe desselben Medikamentes für Akuttherapie und Prophylaxe ermöglicht eine umfassende Migränebehandlung und vereinfacht die Behandlung sowohl für die Patient:innen als auch für das ärztliche Personal.

Rimegepant zeichnet sich außerdem durch seinen neuen Wirkmechanismus aus. Es handelt sich um ein kleines, nichtbiologisches Molekül, welches als CGRP-Rezeptorantagonist (Gepant) wirkt (siehe Modul 2). Neben Atogepant ist Rimegepant die einzige orale Prophylaxe, die über den CGRP-Rezeptor agiert. In der präventiven Behandlung der Migräne hat sich der CGRP-Signalweg als effektiver Angriffspunkt gezeigt (69, 75). Da Gepante als bislang einzige Migräneakuttherapie nicht mit MOH in Verbindung gebracht werden (76, 77), können sie auch für die präventive Behandlung eingesetzt werden (siehe Modul 2). Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit im Vergleich zu den s.c./i.v. monoklonalen CGRP-Antikörpern ist zudem bei unerwünschten Ereignissen oder auch im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft eine rasche Dosisreduktion bzw. Elimination möglich (78).

Da Rimegepant als Lyophilisat zum Einnehmen in Form einer Schmelztablette verabreicht wird, handelt es sich hierbei um eine patientenfreundliche Darreichungsform (74). Insbesondere für Patient:innen mit einer Nadelphobie ist Rimegepant daher eine Alternative (in der Migräneprophylaxe).

In der durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie (*Randomized Controlled Trial*, RCT) BHV3000-305 konnte Rimegepant signifikante Vorteile gegenüber Placebo in den folgenden Endpunkten zeigen:

- Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage,
- Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerzstage um mindestens 50 %,
- Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerzstage um mindestens 75 %,

- Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztag von mittlerer bis schwerer Intensität,
- Erhöhung der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Hinblick auf die Beeinträchtigung normaler täglicher Aktivitäten mittels der *MSQ Role Function-Restrictive* (RF-R)-Domäne.

Außerdem konnte ein Vorteil von Rimegepant für den Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der mittleren monatlichen Migränekopfschmerztag um 100 % und der Häufigkeit der Verwendung von Notfallmedikation im Vergleich mit Placebo gezeigt werden (siehe Modul 4 B) (79).

Mit Rimegepant ist darüber hinaus ein Medikament verfügbar, das die Blut-Hirn-Schranke eingeschränkt überwinden kann und entsprechend wenig zentralnervöse Nebenwirkungen hat. In den durchgeführten Studien der Prophylaxe BHV3000-305, BHV3000-309 und CHALLENGE-MIG weist Rimegepant eine sehr gute Verträglichkeit auf, die vergleichbar mit der von Placebo ist (siehe auch Modul 4 B) (79–81). Da eine Therapie mit dem in der Prophylaxe verwendeten Behandlungsstandard oft von Nebenwirkungen begleitet ist und häufig abgebrochen wird, bietet Rimegepant eine sehr gut verträgliche Therapiealternative (82). Auch die S1-Leitlinie hebt die bemerkenswert niedrige Rate an unerwünschten Ereignissen hervor (1). Dies wird durch die geringe Abbruchrate in der Zulassungsstudie bestärkt (siehe Modul 4 B) (79). Rimegepant eignet sich gemäß S1-Leitlinie für Patient:innen, bei denen die „klassischen“ Migräneprophylaktika nicht wirksam sind, nicht vertragen wurden oder wenn Kontraindikationen bestehen (1).

Rimegepant ist der erste oral verabreichte CGRP-Rezeptorantagonist, der sowohl zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat als auch für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura zugelassen und indiziert ist (74). Mit seinem neuartigen therapeutischen Wirkmechanismus mit dualer Indikation, welcher für eine schnelle Bioverfügbarkeit sorgt, und seiner anwenderfreundlichen Darreichungsform hat Rimegepant das Potenzial, den weiterhin bestehenden, relevanten therapeutischen Bedarf in der präventiven Behandlung der Migräne bei Patient:innen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben, besonders für diejenigen Patient:innen, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommen, zu decken.

Akuttherapie

Die Akuttherapie der Migräne wird eingesetzt, um einzelne Migräneattacken zu behandeln. Die Ziele der Akuttherapie sind die Linderung der Kopfschmerzen, die Reduktion der am meisten belastenden Begleitsymptome und die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit von Patient:innen im Alltag (28). Weitere Informationen sind Modul 3 A zu entnehmen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Migräne wird auf eine orientierende Literaturrecherche zurückgegriffen. Im Anschluss werden Versorgungsdaten (83, 84) und aktuell verfügbare Reports von Krankenkassen (85, 86) verwendet, die gesicherte Diagnosen dokumentierter *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD)-10-Diagnoseschlüssel (G-43) beinhalten, um die Zahlen zu konkretisieren. Auf die Verwendung von bevölkerungsbasierten, epidemiologischen Studien wird verzichtet, da vermutet wird, dass Migränapatient:innen, bei denen bisher keine Diagnose gestellt wurde, eine leichte Ausprägung der Krankheit aufweisen und längere, beschwerdefreie Intervalle und eine ausreichende Kontrolle der Attacken mit nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln haben. In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde die administrative Prävalenz vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/G-BA als sachgerecht bewertet (87, 88).

Bei den beiden Publikationen von Roessler et al. (84) und Gendolla et al. (83) handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis anonymisierter Daten einer Datenbank der deutschen Betriebskrankenkassen (*German Company Sickness Fund Database*, CSFD). Die Stichprobe ist repräsentativ für die Mitglieder der deutschen Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Erfasst wurden unter anderem: Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Beschäftigungsstatus, der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes, die ICD-10-*German Modification* (GM)-Codes, die relevanten Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM), die Pharmazentralnummern (PZN) und die Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssysteme (ATC-Codes). In die Stichprobe wurden erwachsene Versicherte mit gesicherter Migränediagnose eingeschlossen. Diagnosen galten als gesichert, wenn in mindestens 2 Quartalen (M2Q) innerhalb eines Jahres eine Migränediagnose (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. Durch Anwendung des M2Q-Kriteriums sind die ambulanten Fälle, die nur ihre 1. Diagnose erhalten haben, aus dem Jahr 2016 in der Analyse von Roessler et al. bzw. dem Jahr 2019 in der Analyse von Gendolla et al. nicht gezählt. Aufgrund des Datenschnitts wurden Patient:innen mit möglichen 2. Migränediagnosen im Jahr 2017 bzw. 2020 nicht gezählt. Daraus ergibt sich möglicherweise eine Unterschätzung (83, 84).

Im BARMER Arztreport 2021 wurden die Daten der BARMER-Versicherten aus den Jahren 2005-2019 zur ambulanten Versorgung ausgewertet. Der Datensatz umfasst 8.970.268 Versicherte, was einem Anteil von 10,70 % an der Bevölkerung Deutschlands entspricht. Dies liefert laut dem Report insgesamt eine empirisch belastbare Ausgangsbasis für populationsbezogene Aussagen zu gesundheitsrelevanten Fragestellungen (85).

Der TK Kopfschmerzreport 2020 beinhaltet anonymisierte Daten der TK-Versicherten aus den Jahren 2016-2019. Im Jahr 2019 waren 10,4 Millionen Menschen bei der TK versichert. Zur Ermittlung der Migräneprävalenz wurden die ICD-Codes G43.0-G43.9 herangezogen. Es wurden alle Versicherten als prävalente Fälle gezählt, die mindestens einen der oben genannten ICD-Codes als stationäre Hauptentlassungs- oder Nebendiagnose oder eine relevante, ambulant gesicherte Diagnose im jeweiligen Beobachtungsjahr aufwiesen (86).

Prävalenz der Migräne

Tabelle 3-3 zeigt die berichteten Prävalenzen der Migräne in Deutschland, basierend auf den Auswertungen der Krankenkassendaten inklusive eines nach Geschlecht gewichteten Mittelwertes.

Tabelle 3-3: 1-Jahres-Prävalenz der Migräne in Deutschland

Quelle	Bezugsjahr	Prävalenz Frauen in %	Prävalenz Männer in %	Insgesamt (%)
Roessler et al., 2020	2016	6,09 %	1,60 %	3,98 %
TK 2020	2018	7,00 %	2,18 %	4,69 %
BARMER 2021	2019	7,60 %	2,50 %	5,10 %
Gendolla et al., 2022	2019	7,30 %	2,00 %	4,80 %
Insgesamt	2016-2019	7,00 %	2,07 %	4,54 % ^a
a: Nach Geschlecht gewichteter Mittelwert Quelle: (83–86)				

Die Ergebnisse der aufgeführten Studien sind insgesamt vergleichbar, wobei Roessler et al. (2020) (84) die geringste und der BARMER Arztreport 2021 (85) die höchste Prävalenz berichten. Die Prävalenz bei den Frauen ist circa 3,5-mal so häufig wie die der Männer.

Inzidenz der Migräne

Roessler et al. (2020) (84) berichten eine Spanne der administrativen Inzidenz von 0,399-0,442 % für die Jahre 2011-2015. Entsprechend der Prävalenz werden auch hier höhere Werte bei Frauen als bei Männern beobachtet.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Auch in vorherigen Studien wurden alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede berichtet. Demnach haben Frauen eine bis zu 3-mal höhere 12-Monats-Prävalenz als Männer (84, 89, 90).

Der Erkrankungsgipfel liegt laut Angaben in der Literatur zwischen 20 und 50 Jahren (1, 60). In der *German Headache Consortium Study* ist die 12-Monats-Prävalenz bei Frauen zwischen 26 und 55 Jahren und bei Männern zwischen 18 und 45 Jahren am höchsten, danach folgt eine starke Abnahme (90). Bei circa 75 % der Patient:innen beginnt die Migräne vor dem Alter von 35 Jahren (91).

Roessler et al. (2020) berichten die Anteile von Frauen und Männern getrennt nach Altersgruppen als prozentualen Anteil an der Gesamtheit der Männer bzw. Frauen mit Migräne in Deutschland (siehe Tabelle 3-4) (84).

Tabelle 3-4: Prozentualer Anteil von Frauen und Männern an der Gesamtheit der Frauen und Männer mit Migräne, getrennt nach Altersgruppen

Alter in Jahren	Anteil Frauen mit Migräne je Altersgruppe bezogen auf die Gesamtheit Frauen in %	Anteil Männer mit Migräne je Altersgruppe bezogen auf Gesamtheit Männer in %	Anteil Gesamt je Altersgruppe an der Gesamtheit Patient:innen mit Migräne in %
18-24	13,40 %	17,50 %	14,40 %
25-34	18,80 %	18,10 %	18,60 %
35-44	22,90 %	20,80 %	22,40 %
45-54	23,40 %	21,40 %	22,90 %
55-64	11,90 %	12,30 %	12,00 %
65-74	6,80 %	7,00 %	6,90 %
75 und älter	2,90 %	2,90 %	2,90 %
Quelle: (84)			

Tabelle 3-4 zeigt, dass Migräne am häufigsten in den Altersgruppen 25-54 Jahre auftritt und der Peak in den Jahren 45-54 erreicht wird. Ein Vergleich der Geschlechter über die Altersgruppen hinweg zeigte keinen Unterschied. Auf Unterschiede zwischen Frauen und Männern in der Inzidenz und Prävalenz wurde zuvor hingewiesen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell 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 3-5: 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)
Erwachsene mit episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben	Teilpopulation a) Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen	2.037.217- 2.075.128	1.787.879- 1.821.150
	Teilpopulation b) Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	19.955-21.379	17.512-18.762
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Schritt 1a: Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Galcanezumab hat der G-BA das IQWiG beauftragt, Patientenzahlen für die vorliegende Population zu bewerten, da in vorherigen Verfahren eine große Bandbreite an Spannen berechnet wurde (92–95). Basierend darauf hat der G-BA im Beschluss zu Galcanezumab die folgende Spanne für Patient:innen mit Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen, für das Jahr 2019 bestimmt: 1.429.400-1.456.000 Patient:innen. In vorherigen Verfahren war die Zielpopulation in 3 Teilpopulationen aufgeteilt (a), b) und c)¹), was der G-BA durch Zusammenführen der Teilpopulationen a) und b) im letzten Verfahren geändert hat. Die vormalige Teilpopulation c) ist nun Teilpopulation b). Die hier verwendete Spanne ergibt sich aus der Addition der vormaligen Teilpopulationen a) und b), die nun in Teilpopulation a) zusammengefasst sind (70). Die berechnete Spanne wurde auch in nachfolgenden Verfahren verwendet und vom G-BA akzeptiert (96, 97).

Mithilfe einer Wachstumsrate von 3,80 %, die in vorherigen Verfahren akzeptiert wurde, (92, 96–98) ergibt sich aus diesem Wert für das Jahr 2025 eine Spanne von **1.787.879-1.821.150 Patient:innen mit Migräne in der GKV, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen.**

Da diese Spanne bereits die Einschränkung auf die GKV-Patient:innen beinhaltet, kann die Spanne auf die Patient:innen mit Migräne in der Bevölkerung Deutschlands, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen, hochgerechnet werden. Es handelt sich dabei um 2.037.217-2.075.128 Patient:innen.

Schritt 1b: Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Auch für Teilpopulation b), welche zuvor als Teilpopulation c) bezeichnet wurde, hat der G-BA für das Jahr 2019 eine Spanne im Rahmen der Galcanezumab-Nutzenbewertung bestimmt: 14.000-15.000 Patient:innen (70).

Diese Spanne wird mithilfe der Wachstumsrate von 3,80 % auf das Jahr 2025 hochgerechnet, was eine Anzahl von **17.512-18.762 Patient:innen mit Migräne ergibt, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin,**

¹ Vormalige Teilpopulationen: a): Unbehandelte erwachsene Patient:innen, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.

b): Erwachsene Patient:innen, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

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

Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Analog zu Schritt 1b beinhaltet die berechnete Spanne bereits die Einschränkung auf GKV-Versicherte. Die Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung ergibt 19.955-21.379 Patient:innen, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prognose der GKV-Zielpopulation

Jahr	Population	GKV-Zielpopulation	
		Untere Spanne	Obere Spanne
2025	Teilpopulation a)	1.787.879	1.821.150
	Teilpopulation b)	17.512	18.762
2026	Teilpopulation a)	1.794.495	1.827.889
	Teilpopulation b)	17.577	18.832
2027	Teilpopulation a)	1.801.135	1.834.653
	Teilpopulation b)	17.643	18.902
2028	Teilpopulation a)	1.807.800	1.841.442
	Teilpopulation b)	17.709	18.972
2029	Teilpopulation a)	1.814.489	1.848.256
	Teilpopulation b)	17.775	19.043
2030	Teilpopulation a)	1.821.203	1.855.095
	Teilpopulation b)	17.841	19.114
Basierend auf einer von 2022 auf 2023 berechneten, jährlichen, durchschnittlichen Wachstumsrate der deutschen Bevölkerung von 0,37 % (99) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (99)			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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
Rimegepant (VYDURA®)	Teilpopulation a) Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen	Zusatznutzen nicht belegt	1.787.879-1.821.150
	Teilpopulation b) Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	Zusatznutzen nicht belegt	17.512-18.762
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Herleitung der Anzahl der Patient:innen, siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Sowohl zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) als auch für die Herleitung der Zielpopulation wurde eine orientierende Recherche nach relevanten Publikationen und Übersichtsarbeiten durchgeführt. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Ergänzend wurden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse des Dossiers zu Erenumab (2018-11-01-D-407), der Beschluss des G-BA und die Analyse des IQWiG zur Nutzenbewertung von Galcanezumab herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. 2022. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migrane-2022>. [Zugriff am: 08.04.2025].
2. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003; 60(6):935–40. doi:10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9.
3. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*. 2016; 87(3):309–13. doi:10.1212/WNL.0000000000002789.
4. Buse DC, Rupnow MFT, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(5):422–35. doi:10.1016/S0025-6196(11)60561-2.
5. Diener H-C, Solbach K, Holle D, Gaul C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(4):344–50. doi:10.7861/clinmedicine.15-4-344.
6. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache*. 2013; 53(2):230–46. doi:10.1111/head.12038.
7. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014; 348:g1416. doi:10.1136/bmj.g1416.
8. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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*. 2016; 388(10053):1545–602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
9. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68(5):343–9. doi:10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
10. Woldeamanuel YW, Cowan RP. 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*. 2017; 372:307–15. doi:10.1016/j.jns.2016.11.071.
11. World Health Organization (WHO). Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. 2011. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564212>. [Zugriff am: 16.04.2025].
12. Schürks M, Diener H-C. Pathophysiologie der Migräne im klinischen Kontext. [Pathophysiology of migraine and clinical implications]. *Schmerz*. 2008; 22(5):523-6, 528-30. doi:10.1007/s00482-008-0693-1.

13. Schürks M. Was ist Migräne? [What is migraine?]. *Nervenarzt*. 2009; 80(10):1154, 1156-9. doi:10.1007/s00115-009-2704-6.
14. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004; 44(9):865–72. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x.
15. Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Manack Adams A, Aurora SK. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain*. 2017; 18(1):78. doi:10.1186/s10194-017-0784-4.
16. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992; 12(4):221-8; discussion 186. doi:10.1046/j.1468-2982.1992.1204221.x.
17. Sánchez-del-Rio M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17(3):289–93. doi:10.1097/00019052-200406000-00009.
18. Silberstein SD. Migraine. *Lancet*. 2004; 363(9406):381–91. doi:10.1016/S0140-6736(04)15440-8.
19. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017; 97(2):553–622. doi:10.1152/physrev.00034.2015.
20. Agosti R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View. *Headache*. 2018; 58 Suppl 1):17–32. doi:10.1111/head.13301.
21. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, Tassorelli C, Katsarava Z, Laínez JM, et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016; 17):9. doi:10.1186/s10194-016-0599-8.
22. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007; 27(11):1293–300. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x.
23. Turner DP, Smitherman TA, Penzien DB, Lipton RB, Houle TT. Rethinking headache chronification. *Headache*. 2013; 53(6):901–7. doi:10.1111/head.12127.
24. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008; 48(8):1157–68. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x.
25. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2017; 57(1):109–25. doi:10.1111/head.12999.
26. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001; 89(2-3):107–10. doi:10.1016/s0304-3959(00)00478-4.
27. Diener HC, Holle D, Müller D, Nägel S, Rabe K. Chronische Migräne. [Chronic migraine]. *Nervenarzt*. 2013; 84(12):1460–6. doi:10.1007/s00115-012-3625-3.
28. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55 Suppl 2):103-22; quiz 123-6. doi:10.1111/head.12505_2.
29. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(8):455–64. doi:10.1038/nrneurol.2016.93.

30. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambru G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia*. 2016; 36(1):67–91. doi:10.1177/0333102415580099.
31. Hsiao F-J, Chen W-T, Pan L-LH, Liu H-Y, Wang Y-F, Chen S-P, et al. Dynamic brainstem and somatosensory cortical excitability during migraine cycles. *J Headache Pain*. 2022; 23(1):21. doi:10.1186/s10194-022-01392-1.
32. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(11):637–44. doi:10.1038/nrneurol.2013.192.
33. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci*. 1987; 7(12):4129–36. doi:10.1523/JNEUROSCI.07-12-04129.1987.
34. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive Peptide Levels in The Plasma of Young Migraine Patients With and Without Aura Assessed Both Interictally and Ictally. *Cephalalgia*. 1995; 15(5):384–90. doi:10.1046/j.1468-2982.1995.1505384.x.
35. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009; 161(2):327–41. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.019.
36. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995; 311(7004):541–4. doi:10.1136/bmj.311.7004.541.
37. Peters GL. Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. *The American Journal of Managed Care*. 2019; 25(2):23–34.
38. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep*. 2014; 18(10):454. doi:10.1007/s11916-014-0454-z.
39. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22(12):81. doi:10.1007/s11916-018-0734-0.
40. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1–211. doi:10.1177/0333102417738202.
41. Neurologienetz GmbH. Migräne (ICD-10 G43.x). 2025. Verfügbar unter: <https://www.neurologienetz.de/fachliches/erkrankungen/kopfschmerzen/migraene>. [Zugriff am: 17.04.2025].
42. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice: AHS Consensus Statement. *Headache*. 2019; 59(1):1–18. doi:10.1111/head.13456.
43. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation AQUIPTA® 10 mg/60 mg Tabletten: Stand: November 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
44. Hexal AG. Fachinformation Aminuerin® 100 mg retard Retardtabletten: Stand: Juni 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
45. 1 A Pharma GmbH. Fachinformation Metoprolol - 1 A Pharma®: Stand: Februar 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
46. Aliud Pharma. Fachinformation Propranolol AL 40 Propranolol AL 80: Stand: Dezember 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].

47. Novartis Pharma. Fachinformation Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand: Juni 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
48. TEVA GmbH. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen: Stand: August 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
49. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Emgality®: Stand: September 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
50. Lundbeck GmbH. Fachinformation VYEPTI 100 mg/300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: September 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
51. AbbVie Limited. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: April 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
52. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
53. Acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Flunarizin acis®: Stand: August 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
54. Aliud Pharma. Fachinformation Topiramal AL Migräne 25 mg Filmtabletten Topiramal AL Migräne 50 mg Filmtabletten: Stand: November 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
56. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. 2019; 99(1):17–24.
57. Raffaelli B, Reuter U. The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. Neurotherapeutics. 2018; 15(2):324–35. doi:10.1007/s13311-018-0622-7.
58. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. J Headache Pain. 2018; 19(1):10. doi:10.1186/s10194-018-0839-1.
59. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. Cephalalgia. 2019; 39(9):1075–85. doi:10.1177/0333102419858355.
60. Burstein R, Nosedà R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci. 2015; 35(17):6619–29. doi:10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015.
61. Pradeep R, Nemichandra SC, Harsha S, Radhika K. Migraine Disability, Quality of Life, and Its Predictors. Ann Neurosci. 2020; 27(1):18–23. doi:10.1177/0972753120929563.

62. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(6):338–50. doi:10.1038/s41582-018-0003-1.
63. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018; 38(5):815–32. doi:10.1177/0333102418758283.
64. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2019; 3(1):2514183X1882337. doi:10.1177/2514183X18823377.
65. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain*. 2020; 21(1):120. doi:10.1186/s10194-020-01186-3.
66. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20(1):22–33. doi:10.18553/jmcp.2014.20.1.22.
67. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015; 21(4 Headache):973–89. doi:10.1212/CON.0000000000000199.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Wirkstoff Erenumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-411/2019-03-11_Wortprotokoll_Erenumab_D-407.pdf. [Zugriff am: 03.12.2024].
69. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(11):1100–7. doi:10.1016/S1474-4422(14)70209-1.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.12.2024].
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.12.2024].
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII –

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.12.2024].
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-460 Rimegepant zur Prophylaxe der Migräne 02.05.2022.
74. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Stand: April 2025 2025.
75. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014; 83(11):958–66. doi:10.1212/WNL.0000000000000771.
76. Koonalintip P, Phillips K, Wakerley BR. Medication-Overuse Headache: Update on Management. *Life (Basel)* 2024. doi:10.3390/life14091146.
77. Vries T de, Al-Hassany L, MaassenVanDenBrink A. Evaluating rimegepant for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22(8):973–9. doi:10.1080/14656566.2021.1895749.
78. Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs*. 2023; 37(3):255–65. doi:10.1007/s40263-023-00988-8.
79. Biohaven Pharmaceuticals Inc. Rimegepant (BHV-3000): BHV3000-305 Clinical Study Report 05.06.2020.
80. Pfizer Inc. C4951021 (BHV3000-309): Interim Full Clinical Study Report 07.11.2024.
81. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, Vargas BB, Pandey H, Pearlman EM, et al. Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neurol Ther*. 2024; 13(1):85–105. doi:10.1007/s40120-023-00562-w.
82. Alam A, Munjal S, Reed M, Bostic R, Buse D, Schwedt T, et al. Triptan Use and Discontinuation in a Representative Sample of Persons With Migraine: Results From Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study (P4.10-019). *Neurology* 2019. doi:10.1212/WNL.92.15_supplement.P4.10-019.
83. Gendolla A, Rauer N, Kraemer S, Schwerdtner I, Straube A. Epidemiology, Demographics, Triptan Contraindications, and Prescription Patterns of Patients with Migraine: A German Claims Database Study. *Neurol Ther*. 2022; 11(1):167–83. doi:10.1007/s40120-021-00304-w.
84. Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, Friedrichs M, Friedel H, Katsarava Z. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *J Headache Pain*. 2020; 21(1):85. doi:10.1186/s10194-020-01154-x.
85. Grobe TG, Szecsenyi J. BARMER Arztreport 2021: Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen; 2021.
86. Endres H, Herb M, Kaufmann-Kolle P, Neitemeier S, Schroeter K, Wunsch A. Kopfschmerzreport 2020: Prävalenz, Pillen und Perspektiven; 2020.

87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung. 1st ed.; 30.01.2019.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Galcanezumab (Migräne) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung. 1st ed.; 27.06.2019.
89. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*. 2009; 49(1):79–89. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01263.x.
90. Yoon M-S, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezuyurt M, Kaesewinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain*. 2012; 13(3):215–23. doi:10.1007/s10194-012-0425-x.
91. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020; 383(19):1866–76. doi:10.1056/NEJMr1915327.
92. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Erenumab (Aimovig®) Modul 3 A Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4666/2021_04_28_Modul3A_Erenumab.pdf. [Zugriff am: 02.12.2024].
93. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Galcanezumab (Emgality®) Modul 3 A Migräne-Prophylaxe. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01_Modul3A_Galcanezumab.pdf. [Zugriff am: 02.12.2024].
94. TEVA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Fremanezumab (AJOVY®) Modul 3 A Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3084/2019-05-15_Modul3_Fremanezumab.pdf. [Zugriff am: 02.12.2024].
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Galcanezumab (Migräne) – 2. Addendum zum Auftrag A19-28: IQWiG-Berichte – Nr. 812. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3122/2019-09-19_Addendum-IQWiG-Patientenzahlen_Galcanezumab-D-445.pdf. [Zugriff am: 02.12.2024].
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9273/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
97. Lundbeck GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Eptinezumab (VYEPTI®) Modul 3 A Migräneprophylaxe. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6030/2022_08_24_Modul3A_Eptinezumab.pdf. [Zugriff am: 02.12.2024].
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.12.2024].

99. Pfizer Deutschland GmbH. Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation für Rimegepant Modul 3 B 2025.

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 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-8: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rimegepant	Erwachsene mit episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben	<u>Kontinuierlich</u> 1-mal jeden 2. Tag, 75 mg p.o.	182,5	1	182,5
zVT – Teilpopulation a)					
Metoprolol	Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen	<u>Kontinuierlich</u> 1- bis 2-mal täglich, 100 mg p.o.	365	1	365
Propranolol		<u>Kontinuierlich</u> 2- bis 3-mal täglich, 40 mg p.o.	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Flunarizin		<u>Begrenzte Therapie auf 6 Monate</u> Anfangsdosis: 1-mal täglich, 5 mg p.o. (über 65 Jahre) bis 1-mal täglich, 10 mg p.o. (unter 65 Jahre) Erhaltungsdosis: 1-mal jeden 2. Tag, 5 mg p.o. oder 1-mal an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von 2 behandlungsfreien Tagen, 10 mg p.o.	121-146	1	121-146
Topiramate		<u>Kontinuierlich</u> 2-mal täglich, 50 mg p.o.	365	1	365
Amitriptylin		<u>Kontinuierlich</u> 1-mal täglich, 25-75 mg p.o.	365	1	365
Clostridium botulinum Toxin Typ A		<u>Kontinuierlich</u> 1-mal alle 12 Wochen, 155-195 Einheiten i.m.	4,3	1	4,3
Erenumab		<u>Kontinuierlich</u> 1-mal täglich alle 4 Wochen, 70-140 mg s.c.	13	1	13
Atogepant		<u>Kontinuierlich</u> 1-mal täglich, 60 mg p.o.	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
zVT – Teilpopulation b)					
Erenumab	Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	<u>Kontinuierlich</u> 1-mal täglich alle 4 Wochen, 70-140 mg s.c.	13	1	13
Fremanezumab		<u>Kontinuierlich</u> 1-mal monatlich, 225 mg s.c. oder 1-mal alle 3 Monate, 675 mg s.c.	4-12	1	4-12
Galcanezumab		<u>Kontinuierlich</u> Anfangsdosis im 1. Monat: 2-mal täglich, 120 mg s.c. Dosis ab dem 2. Monat: 1-mal monatlich, 120 mg s.c.	13	1-2	12
Eptinezumab		<u>Kontinuierlich</u> 1-mal täglich, alle 12 Wochen	4,3	1	4,3
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. i.m.: Intramuskulär; mg: Milligramm; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1–13)					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel***Rimegepant***

Rimegepant ist angezeigt zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben. Die empfohlene Dosierung beträgt 75 mg Rimegepant jeden 2. Tag. Die Höchstdosis pro Tag beträgt 75 mg Rimegepant. Die Einnahme erfolgt oral (10).

zVT – Teilpopulation a)***Metoprolol***

Metoprolol ist angezeigt zur Migräneprophylaxe. Die empfohlene Dosierung beträgt 100 mg Metoprololtartrat 1- bis 2-mal täglich. Die Einnahme erfolgt oral (2).

Propranolol

Propranolol ist angezeigt zur Migräneprophylaxe. Die empfohlene Dosierung beträgt 40 mg 2- bis 3-mal täglich. Die Einnahme erfolgt oral (1).

Flunarizin

Flunarizin ist angezeigt zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patient:innen mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Es wird zwischen einer Anfangs- und einer Erhaltungsdosis unterschieden. Die Einnahme erfolgt oral (3, 4).

Für Patient:innen unter 65 Jahren wird eine Anfangsdosis von 10 mg und für Patient:innen über 65 Jahre eine Anfangsdosis von 5 mg Flunarizin 1-mal empfohlen. Die Anfangsdosis sollte nicht länger verabreicht werden als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als 2 Monate) (3, 4).

Sofern die Patient:innen auf die Behandlung ansprechen und die Weiterbehandlung erforderlich ist, sollte die Tagesdosis reduziert werden. Die Erhaltungsdosis erfolgt, indem die Patient:innen Flunarizin nur jeden 2. Tag einnehmen oder die Patient:innen 5 Tage Flunarizin mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen einnehmen. Auch in dem Fall, dass die prophylaktische Weiterbehandlung erfolgreich war und gut vertragen wurde, sollte die Behandlung spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wiedereingesetzt werden (3, 4).

Topiramat

Topiramat ist angezeigt zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen bei Erwachsenen, wenn andere Migränetherapien nicht vertragen wurden oder nicht erfolgreich waren. Die empfohlene Gesamttagesdosis von Topiramat beträgt 50 mg 2-mal täglich (Gesamttagesdosis von 100 mg). Einige Patient:innen können abweichend von einer Gesamttagesdosis von 50 mg oder 200 mg pro Tag profitieren. Aufgrund einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen wird allerdings zur

Vorsicht geraten, weshalb im vorliegenden Dossier die Dosis von 100 mg pro Tag berechnet wurde. Die Einnahme erfolgt oral (5).

Amitriptylin

Amitriptylin ist angezeigt zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen. Die empfohlene Dosierung beträgt 25-75 mg 1-mal täglich. Dosen über 100 mg sollten mit Vorsicht angewendet werden. Die Einnahme erfolgt oral (7).

Clostridium botulinum Toxin Typ A

Clostridium botulinum Toxin Typ A ist angezeigt zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patient:innen, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migränemedikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Anwendung erfolgt als intramuskuläre Injektionen verteilt auf 7 spezifische Kopf-/Nackenmuskulaturbereiche. Die empfohlene Dosierung beträgt 155-195 Einheiten intramuskulär (i.m.) als 0,1 ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen (14).

Erenumab

Erenumab ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosierung beträgt 70 mg 1-mal alle 4 Wochen. Einige Patient:innen können von einer Dosis von 140 mg 1-mal alle 4 Wochen profitieren. Diese kann auch als 2-mal 70 mg-Injektion verabreicht werden. Die Anwendung erfolgt subkutan (9).

Atogepant

Atogepant ist angezeigt zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosierung beträgt 60 mg 1-mal täglich. Die Anwendung erfolgt oral (11).

zVT – Teilpopulation b)

Erenumab

Erenumab ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosierung beträgt 70 mg 1-mal alle 4 Wochen. Einige Patient:innen können von einer Dosis von 140 mg 1-mal alle 4 Wochen profitieren. Diese kann auch als 2-mal 70 mg-Injektion verabreicht werden. Die Anwendung erfolgt subkutan (9).

Fremanezumab

Fremanezumab ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosierung beträgt 225 mg 1-mal monatlich oder 675 mg 1-mal alle 3 Monate. Die Anwendung erfolgt subkutan (8).

Galcanezumab

Galcanezumab ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosierung beträgt 120 mg 1-mal monatlich, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird. Die Anwendung erfolgt subkutan (6).

Eptinezumab

Eptinezumab ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die empfohlene Dosierung beträgt 100 mg, alle 12 Wochen. Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg, alle 12 Wochen, profitieren. Die Anwendung erfolgt intravenös (12).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-9: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rimegepant	Erwachsene mit episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben	182,5	75 mg	13.687,5 mg
zVT – Teilpopulation a)				
Metoprolol	Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen	365	100-200 mg	36.500-73.000 mg
Propranolol		365	80-120 mg	29.200-43.800 mg
Flunarizin		121-146	5-10 mg	608,3-1.468,3 mg
Topiramat		365	50 mg	36.500 mg
Amitriptylin		365	25-75 mg	9.125-27.375 mg
Clostridium botulinum Toxin Typ A		4,3	155-195 Einheiten	666,5-838,5 Einheiten
Erenumab		13	70-140 mg	910-1.820 mg
Atogepant		365	60 mg	21.900 mg
zVT – Teilpopulation b)				
Erenumab	Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	13	70-140 mg	910-1.820 mg
Fremanezumab		4-12	225-675 mg	2.700 mg
Galcanezumab		12	120-240 mg	1.560 mg
Eptinezumab		4,3	100-300 mg	430-1.290 mg

mg: Milligramm; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie
Quelle: (1–13)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch basieren auf den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel.

Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Rimegepant

Die Dosierung von Rimegepant beträgt gemäß Fachinformation 75 mg Rimegepant jeden 2. Tag (10). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.687,5 mg ($[75 \text{ mg} \times 1] \times 182,5 = 13.687,5 \text{ mg}$).

Jahresdurchschnittsverbrauch der zVT – Teilpopulation a)

Metoprolol

Die Dosierung von Metoprolol beträgt gemäß Fachinformation 100 mg Metoprololtartrat 1- bis 2-mal täglich (2). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500-73.000 mg ($[100 \text{ mg} \times 1] \times 365 = 36.500 \text{ mg}$; $[100 \text{ mg} \times 2] \times 365 = 73.000 \text{ mg}$).

Propranolol

Die Dosierung von Propranolol beträgt gemäß Fachinformation 40 mg 2- bis 3-mal täglich (1). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 29.200-43.800 mg ($[40 \text{ mg} \times 2] \times 365 = 29.200 \text{ mg}$; $[40 \text{ mg} \times 3] \times 365 = 43.800 \text{ mg}$).

Flunarizin

Für den Jahresdurchschnittsverbrauch von Flunarizin wird die maximale Behandlungsdauer von 6 Monaten, die in der Fachinformation angegeben ist, angenommen (3, 4).

Die Untergrenze des durchschnittlichen Jahresverbrauchs von Flunarizin ergibt sich aus der Anfangsdosis von 5 mg 1-mal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 5 mg jeden 2. Tag. Die Obergrenze ergibt sich aus einer Anfangsdosis von 10 mg 1-mal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 10 mg 5 Tage am Stück mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen (3, 4). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 608,3-1.468,3 mg ($[5 \text{ mg} \times 1] \times 121 = 608,3 \text{ mg}$; $[10 \text{ mg} \times 1] \times 146 = 1.468,3 \text{ mg}$).

Topiramat

Die Dosierung von Topiramat beträgt gemäß Fachinformation 50 mg 2-mal täglich (5). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg ($[50 \text{ mg} \times 2] \times 365 = 36.500 \text{ mg}$).

Amitriptylin

Die Dosierung von Amitriptylin beträgt gemäß Fachinformation 25-75 mg 1-mal täglich (7). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 9.125-27.375 mg ($[25 \text{ mg} \times 1] \times 365 = 9.125 \text{ mg}$; $[65 \text{ mg} \times 1] \times 365 = 27.375 \text{ mg}$).

Clostridium botulinum Toxin Typ A

Die Dosierung von Clostridium botulinum Toxin Typ A beträgt gemäß Fachinformation 155-195 Einheiten alle 12 Wochen (14). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 666,5-838,5 Einheiten ($[155 \text{ Einheiten} \times 1] \times 4,3 = 666,5 \text{ Einheiten}$; $[195 \text{ Einheiten} \times 1] \times 4,3 = 838,5 \text{ Einheiten}$).

Erenumab

Die Dosierung von Erenumab beträgt gemäß Fachinformation 70-140 mg 1-mal alle 4 Wochen (9). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 910-1.820 mg ($[70 \text{ mg} \times 1] \times 13 = 910 \text{ mg}$; $[140 \text{ mg} \times 1] \times 13 = 1.820 \text{ mg}$).

Atogepant

Die Dosierung von Atogepant beträgt gemäß Fachinformation 60 mg 1-mal täglich (11). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.900 mg ($[60 \text{ mg} \times 1] \times 365 = 21.900 \text{ mg}$).

Jahresdurchschnittsverbrauch der zVT – Teilpopulation b)**Erenumab**

Die Dosierung von Erenumab beträgt gemäß Fachinformation 70-140 mg 1-mal alle 4 Wochen (9). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 910-1.820 mg ($[70 \text{ mg} \times 1] \times 13 = 910 \text{ mg}$; $[140 \text{ mg} \times 1] \times 13 = 1.820 \text{ mg}$).

Fremanezumab

Die Dosierung von Fremanezumab beträgt 225 mg 1-mal monatlich oder 675 mg 1-mal alle 3 Monate (8). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.700 mg ($[225 \text{ mg} \times 1] \times 12 = 2.700 \text{ mg}$; $[675 \text{ mg} \times 1] \times 4 = 2.700 \text{ mg}$).

Galcanezumab

Die Dosierung von Galcanezumab beträgt 120 mg 1-mal monatlich, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen zu je 120 mg am selben Tag) eingeleitet wird (6). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.560 mg ($[120 \text{ mg} \times 2] \times 1 + [120 \text{ mg} \times 1] \times 11 = 1.560 \text{ mg}$).

Eptinezumab

Die Dosierung von Eptinezumab beträgt 100-300 mg 1-mal täglich alle 12 Wochen (12). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 430-1.290 mg ($[100 \text{ mg} \times 1] \times 4,3 = 430 \text{ mg}$; $[300 \text{ mg} \times 1] \times 4,3 = 1.290 \text{ mg}$).

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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		
Rimegepant (VYDURA) PFIZER PHARMA GmbH PZN: 19831330	AVP: 483,36 € (75 mg, Filmtabletten, 16 St)	455,36 € [1,77 € ^b ; 26,13 €]
zVT – Teilpopulation a)		
Metoprolol (METOPROLOL 200 retard-1A Pharma Tabl.) 1A Pharma GmbH PZN: 08533954	AVP: 17,78 € (FB: 19,50 €) (200 mg, Retardtabletten, 100 St)	17,08 € [1,77 € ^a ; 0,65 € ^c]
Propranolol (PROPRANOLOL AL 80 Tabletten) ALIUD Pharma GmbH PZN: 08859213	AVP: 20,06 € (FB: 22,26 €) (80 mg, Tabletten, 100 St)	19,62 € [1,77 € ^a ; 0,87 € ^c]
Flunarizin (FLUNARIZIN acis 10 mg Hartkapseln)	AVP: 41,46 € (FB: 52,66 €) (10 mg, Hartkapseln, 100 St)	47,62 € [1,77 € ^a ; 3,27 € ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
Acis Arzneimittel GmbH PZN: 08535858		
Flunarizin (FLUNARIZIN-CT 5 mg Hartkapseln) AbZ-Pharma GmbH PZN: 07320570	AVP: 25,20 € (FB: 32,82 €) (5 mg, Hartkapseln, 100 St)	29,35 € [1,77 € ^a ; 1,70 € ^c]
Topiramat (TOPIRAMAT AL Migraene 50 mg Filmtabletten) ALIUD Pharma GmbH PZN: 00134025	AVP: 45,16 € (FB: 46,60 €) (50 mg, Filmtabletten, 100 St)	42,04 € [1,77 € ^a ; 2,79 € ^c]
Amitriptylin (AMINEURIN 100 retard Retardtabletten) Hexal AG PZN: 04461643	AVP: 35,31 € (FB: 35,31 €) (100 mg, Retardtabletten, 100 St)	31,64 € [1,77 € ^a ; 1,90 € ^c]
Clostridium botulinumtoxin Typ A (BOTOX Multipack 3x100 Allergan-E. P.z.H.e.Inj.-L.) AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG PZN: 03136734	AVP: 1.470,99 € (100 E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 St)	1.388,40 € [1,77 € ^a ; 80,82 € ^b]
Erenumab (AIMOVIG 140 mg Injektionslösung im Fertigpen) Novartis Pharma GmbH PZN: 14441794	AVP: 796,94 € (140 mg, Injektionslösung, 3 St)	795,17 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
Erenumab (AIMOVIG 70 mg Injektionslösung im Fertigpen) Novartis Pharma GmbH PZN: 14292176	AVP: 796,94 € (70 mg, Injektionslösung, 3 St)	
Atogepant (AQUIPTA 60 mg Tabletten) AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG PZN: 19440753	AVP: 288,79 € (60 mg, Tabletten, 28 St)	271,66 € [1,77 € ^a ; 15,36 € ^b]
zVT – Teilpopulation b)		
Erenumab (AIMOVIG 140 mg Injektionslösung im Fertigpen) Novartis Pharma GmbH PZN: 14441794	AVP: 796,94 € (140 mg, Injektionslösung, 3 St)	795,17 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
Erenumab (AIMOVIG 70 mg Injektionsloesung im Fertigpen) Novartis Pharma GmbH PZN: 14292176	AVP: 796,94 € (70 mg, Injektionslösung, 3 St)	
Fremanezumab (AJOVY 225 mg Injektionsloesung i.e.Fertigpen) Teva GmbH PZN: 16061452	AVP: 1.312,28 € (225 mg, Injektionslösung in einem Fertigpen, 3 St)	1.310,51 € [1,77 € ^a ; 0,00 €]
Galcanezumab (EMGALITY 120 mg Injektionsloesung i.e.Fertigpen) Organon Healthcare GmbH PZN: 14445728	AVP: 1.465,38 € (120 mg, Injektionslösung, 3 St)	1.383,10 € [1,77 € ^a ; 80,51 € ^b]
Eptinezumab (VYEPTI 100 mg Konz.z.Herst.e.Infusionsloesung Dsfl) Lundbeck GmbH PZN: 18004381	AVP: 768,39 (100 mg, Infusionsloesungskonzentrat, 1 St)	724,70 € [1,77 € ^a ; 41,92 € ^b]
Eptinezumab (VYEPTI 300 mg Konz.z.Herst.e.Infusionsloesung Dsfl) Lundbeck GmbH PZN: 19076543	AVP: 768,39 (300 mg, Infusionsloesungskonzentrat, 1 St)	

a: Apothekenrabatt nach §130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel

b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a SGB V Abs. 1 und 1b

c: Bei der standardisierten Kostenberechnung wird bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der 10 %-ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

Abs.: Absatz; AVP: Apothekenverkaufspreis; E: Einheiten; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. e.: In einem; mg: Milligramm; p.o.: Peroral; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: (13)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die wirtschaftlichste Packung der jeweiligen zVT zugrunde gelegt. Die Definition der wirtschaftlichsten Packung erfolgt anhand des geringsten Preises pro Milligramm Wirkstoff. Als Basis zur Identifikation der

wirtschaftlichsten Packung dient der Apothekenverkaufspreis (AVP) bzw. der Festbetrag gemäß der Datenbank der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Der AVP bzw. der Festbetrag der wirtschaftlichsten Packungen und die Rabatte gemäß Sozialgesetzbuch (SGB) V §130a werden im Umfang der ausgewiesenen Rabatte gemäß ABDA-Datenbank (Stand: 01.04.2025) berücksichtigt. Für alle Arzneimittel werden die Kosten mit Verwurf basierend auf der Anzahl der Attacken berücksichtigt.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie zu Preisen und Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie werden der ABDA-Datenbank (Stand: 01.04.2025) entnommen.

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V in Höhe von 1,77 € und den Apothekenrabatt in Höhe von 0,05 € des Apothekenverkaufspreises für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel, sowie den Herstellerabschlag nach §130a Abs. 1 und 1b SGB V (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel), und den Rabatt gemäß §130a Abs. 3b SGB V (Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel), sofern diese Rabatte bei den dargestellten Arzneimitteln anfallen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rimegepant	Erwachsene mit episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräne-attacken pro Monat haben	keine	keine	keine
zVT – Teilpopulation a)				
Metoprolol	Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen	keine	keine	keine
Propranolol		keine	keine	keine
Flunarizin		keine	keine	keine
Topiramat		keine	keine	keine
Amitriptylin		keine	keine	keine
Clostridium botulinum Toxin Typ A		keine	keine	keine
Erenumab		keine	keine	keine
Atogepant		keine	keine	keine
zVT – Teilpopulation b)				
Erenumab	Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	keine	keine	keine
Fremanezumab		keine	keine	keine
Galcanezumab		keine	keine	keine
Eptinezumab		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4,3
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1–13)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 werden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Es werden ausschließlich 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 im Rahmen von Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Rimegepant fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (10).

Patientenindividuelle zVT gemäß G-BA

Für die Wirkstoffe der zVT für die Teilpopulationen a) und b) mit Ausnahme von Eptinezumab fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1–9, 11). Eptinezumab soll über einen Zeitraum von 30 Minuten infundiert werden, deshalb fällt pro Gabe von Eptinezumab die Abrechnung einer Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten an (EBM-Ziffer 02100) (12).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
keine	keine
zVT – Teilpopulation a)	
keine	keine
zVT – Teilpopulation b)	
Eptinezumab	
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1–13)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Rimegepant und bei der zVT für die Teilpopulationen a) gemäß G-BA an. Für Teilpopulation b) fallen für Eptinezumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Fachinformation an (1–12). Die Kosten der GKV-Leistungen sind dem EBM-Katalog mit Stand 2. Quartal 2025 entnommen (15).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rimegepant	Erwachsene mit episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben	keine	keine
zVT – Teilpopulation a)			
Metoprolol	Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräne-prophylaxe infrage kommen	keine	keine
Propranolol		keine	keine
Flunarizin		keine	keine
Topiramat		keine	keine
Amitriptylin		keine	keine
Clostridium botulinum Toxin Typ A		keine	keine
Erenumab		keine	keine
Atogepant		keine	keine
zVT – Teilpopulation b)			
Erenumab		keine	keine
Fremanezumab		keine	keine
Galcanezumab		keine	keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Eptinezumab	Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	35,69 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1–13)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelposten 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: 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. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rimegepant	Erwachsene mit episodischer Migräne, die mindestens 4 Migräne-attacken pro Monat haben	5.193,95 €	keine	keine	5.193,95 €
zVT – Teilpopulation a)					
Metoprolol	Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräne-prophylaxe infrage kommen	31,17-62,34 €	keine	keine	31,17-62,34 €
Propranolol		71,61-107,42 €	keine	keine	71,61-107,42 €
Flunarizin		35,70-69,92 €	keine	keine	35,70-69,92 €
Topiramat		306,89 €	keine	keine	306,89 €
Amitriptylin		28,87-86,61 €	keine	keine	28,87-86,61 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A		3.980,08 €	keine	keine	3.980,08 €
Erenumab		3.445,74 €	keine	keine	3.445,74 €
Atogepant		3.541,28 €	keine	keine	3.541,28 €
zVT – Teilpopulation b)					
Erenumab	Erwachsene mit episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen	3.445,74 €	keine	keine	3.445,74 €
Fremanezumab		5.242,04 €	keine	keine	5.242,04 €
Galcanezumab		5.993,44 €	keine	keine	5.993,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Eptinezumab	Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Atogepant) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	3.116,21 €	35,69 €	keine	3.151,90 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (1–13)					

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation umfasst 1.805.391-1.839.912 Patient:innen, die grundsätzlich für eine Therapie mit Rimegepant im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen. Neben Rimegepant sind zur präventiven Behandlung episodischer Migräne mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat bei Erwachsenen Wirkstoffe der konventionellen Migräneprophylaxe, mAb und Atogepant zugelassen. Für Teilpopulation a) – Erwachsene mit episodischer Migräne, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen – wurde eine Zielpopulation von 1.787.879-1.821.150 Patient:innen berechnet.

Wie bereits dargestellt, besteht gemäß AWMF S1-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe von Rimegepant aus Patient:innen, bei denen die „klassischen“ Migräneprophylaktika nicht

wirksam sind, nicht vertragen wurden oder wenn Kontraindikationen bestehen. Die Größe dieser Population (Teilpopulation b)) wird auf 17.512-18.762 Patient:innen geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass nur ein geringer Teil von der gesamten Anzahl der Patient:innen mit Migränediagnose im Versorgungsalltag potenziell mit Rimegepant behandelt wird, und dies vorwiegend dann, wenn die Patient:innen auf keine Wirkstoffe der konventionellen Migräneprophylaxe ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Rimegepant ist der erste oral verabreichte CGRP-Rezeptorantagonist, der sowohl zur präventiven Behandlung episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat als auch für die Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura zugelassen ist.

Auf eine Unterteilung in einen ambulanten und stationären Versorgungsbereich wird verzichtet, da es sich bei der Therapie mit Rimegepant 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.

Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Angaben zu Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlung sowie zur Dosierung basieren auf den aktuell gültigen Fachinformationen von Rimegepant und den Wirkstoffen der zVT (1–12).

Die Packungspreise wurden internen Berechnungen entnommen und entsprechen den Preisen, die in der ABDA-Datenbank zum Stand 01.04.2025 gelistet wurden (13).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben der aktuell gültigen Fachinformationen (1–12).

Den Jahrestherapiekosten wurden eigene Berechnungen zugrunde gelegt (13).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aliud Pharma. Fachinformation Propranolol AL 40 Propranolol AL 80: Stand: Dezember 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
2. 1 A Pharma GmbH. Fachinformation Metoprolol - 1 A Pharma®: Stand: Februar 2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
3. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln: Stand: Juni 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
4. Acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Flunarizin acis®: Stand: August 2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
5. Aliud Pharma. Fachinformation Topiramat AL Migräne 25 mg Filmtabletten Topiramat AL Migräne 50 mg Filmtabletten: Stand: November 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
6. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Emgality®: Stand: September 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
7. Hexal AG. Fachinformation Aminuerin® 100 mg retard Retardtabletten: Stand: Juni 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
8. TEVA GmbH. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen: Stand: August 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
9. Novartis Pharma. Fachinformation Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand: Juni 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
10. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Stand: April 2025 2025.
11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation AQUIPTA® 10 mg/60 mg Tabletten: Stand: November 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
12. Lundbeck GmbH. Fachinformation VYEPTI 100 mg/300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: September 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
13. Pfizer Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Rimegepant - Modul 3 B 2025.
14. AbbVie Limited. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: April 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2025/Q2. 2025. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>. [Zugriff am: 05.04.2025].

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 Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Fachinformation zu Rimegepant (1).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis zur Prophylaxe der Migräne beträgt 75 mg Rimegepant jeden 2. Tag.

Die Höchstdosis pro Tag beträgt 75 mg Rimegepant.

Art der Anwendung

VYDURA® ist zum Einnehmen. VYDURA® kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Das Lyophilisat zum Einnehmen wird auf oder unter die Zunge gelegt. Es löst sich im Mund auf und kann ohne Flüssigkeit eingenommen werden. Die Patient:innen müssen darauf hingewiesen werden, dass sie zum Öffnen der Blisterpackung trockene Hände haben müssen. Zwecks vollständiger Anwendungshinweise ist auf die Packungsbeilage zu verweisen.

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren oder starken P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren ist die Einnahme einer weiteren Dosis Rimegepant innerhalb von 48 Stunden zu vermeiden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patient:innen (ab 65 Jahren)

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rimegepant bei Patient:innen ab 65 Jahren vor. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik von Rimegepant vom Alter nicht beeinflusst wird.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patient:innen mit leicht, mittelstark oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Eine stark eingeschränkte Nierenfunktion führte zu einem > 2-fachen Anstieg der Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) des

ungebundenen Wirkstoffs, aber nur zu einem Anstieg der Gesamt-AUC um weniger als 50 %. Bei häufiger Anwendung ist bei Patient:innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten. Rimegepant wurde bei Patient:innen mit terminaler Niereninsuffizienz und bei Dialysepatient:innen nicht untersucht. Die Anwendung von Rimegepant bei Patient:innen mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [*Creatinin-Clearance*, CLCr] < 15 ml/min) sollte vermieden werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patient:innen mit leicht (*Child-Pugh A*) oder mittelstark (*Child-Pugh B*) eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patient:innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion (*Child-Pugh C*) waren die Plasmakonzentrationen von Rimegepant (AUC des ungebundenen Wirkstoffs) signifikant höher. Die Anwendung von Rimegepant bei Patient:innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VYDURA® bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (Gelatine, Mannitol (Europäisches Arzneibuch [*European Pharmacopoeia*, Ph.Eur.] [E421], Minz-Aroma, Sucralose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Dyspnoe und Ausschlag, traten bei weniger als 1 % der Patient:innen auf, die im Rahmen von klinischen Studien mit Rimegepant behandelt wurden. Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich schwerwiegender Überempfindlichkeit, können auch noch Tage nach der Einnahme auftreten. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, ist Rimegepant abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

VYDURA® wird nicht empfohlen:

- bei Patient:innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion,
- bei Patient:innen mit terminaler Niereninsuffizienz (CLCr < 15 ml/min),
- bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren,
- bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren.

Kopfschmerzen durch MOH

Ein übermäßiger Gebrauch von Schmerzmitteln jeglicher Art bei Kopfschmerzen kann diese verschlimmern. Wenn dies der Fall ist oder ein solcher Verdacht besteht, sollte ärztlicher Rat eingeholt und die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose MOH sollte bei

Patient:innen naheliegend sein, die trotz (oder wegen) der regelmäßigen Einnahme von Schmerzmitteln bei akuten Kopfschmerzen häufig oder täglich Kopfschmerzen haben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4-Inhibitoren

CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentrationen von Rimegepant. Die gleichzeitige Anwendung von Rimegepant mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Itraconazol, Ritonavir) wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Rimegepant mit Itraconazol führte zu einem signifikanten Anstieg der Rimegepant-Exposition (AUC um das 4-Fache und maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) um das 1,5-Fache). Die gleichzeitige Anwendung von Rimegepant mit Arzneimitteln, die mittelstarke CYP3A4-Hemmer sind (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol), kann die Exposition gegenüber Rimegepant erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Rimegepant mit Fluconazol führte zu erhöhten Rimegepant-Expositionen (AUC um das 1,8-Fache), jedoch ohne relevanten Einfluss auf die $C_{\max}$. Bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) ist die Einnahme einer weiteren Dosis Rimegepant innerhalb von 48 Stunden zu vermeiden.

CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren verringern die Plasmakonzentrationen von Rimegepant. Die gleichzeitige Anwendung von VYDURA® mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) oder mit mittelstarken CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Modafinil) wird nicht empfohlen. Die Wirkung der CYP3A4-Induktion kann nach dem Absetzen des starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktors für bis zu 2 Wochen anhalten. Die gleichzeitige Anwendung von Rimegepant mit Rifampicin führte zu einer signifikanten Abnahme der Rimegepant-Exposition (Abnahme der AUC um 80 % und der $C_{\max}$ um 64 %), die eventuell zu einem Wirksamkeitsverlust führen kann.

Inhibitoren, die ausschließlich P-gp und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) hemmen

Inhibitoren der Effluxtransporter P-gp und BCRP können die Plasmakonzentrationen von Rimegepant erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Verapamil, Chinidin) ist die Einnahme einer weiteren Dosis Rimegepant innerhalb von 48 Stunden zu vermeiden. Die gleichzeitige Anwendung von Rimegepant mit Ciclosporin (einem potenten P-gp- und BCRP-Inhibitor) oder mit Chinidin (einem selektiven P-gp-Inhibitor) führte zu einem signifikanten Anstieg der Rimegepant-Exposition ähnlichen Ausmaßes (AUC und $C_{\max}$ um > 50 %, aber um weniger als das 2-Fache).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rimegepant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Rimegepant nicht embryozid ist und in klinisch relevanten Expositionen wurde kein teratogenes Potenzial beobachtet. Unerwünschte

Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung (vermindertes Körpergewicht der Feten und vermehrte Skelettveränderungen bei Ratten) nach Gabe von Rimegepant während der Schwangerschaft wurden nur bei Expositionen beobachtet, die zu einer Toxizität bei den Muttertieren führten (etwa 200-mal höher als die klinischen Expositionen). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von VYDURA® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

In einer monozentrischen, klinischen Studie an 12 stillenden Frauen, die mit einer einmaligen Dosis von 75 mg Rimegepant behandelt wurden, fand man minimale Konzentrationen von Rimegepant in der Muttermilch. Der relative Prozentsatz einer maternalen Dosis, der das Kind erreicht, wird auf weniger als 1 % geschätzt. Es liegen keine Daten über die Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Die entwicklungs- und gesundheitsfördernden Wirkungen des Stillens sollten zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter an VYDURA® und möglichen unerwünschten Wirkungen von Rimegepant oder der Grunderkrankung der Mutter auf den gestillten Säugling berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I Ib der EPAR-Produktinformation zu Rimegepant (Stand Januar 2024) übernommen (2).

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgende Beschreibung wurde dem Annex I Id (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der *European Public Assessment Report* (EPAR)-Produktinformation zu Rimegepant entnommen (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) 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 (*European Medicines Agency*, EMA);
- 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.

Nicht zutreffend.

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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in Abschnitt 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation und der EPAR-Produktinformation zu Rimegepant entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Stand: April 2025 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). Vydura : EPAR - Product Information: Anhänge I - III. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-15 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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.

Die Fachinformation zu Rimegepant hat den Stand von April 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, 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 3-15 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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VYDURA® 75 mg Lyophilisat zum Einnehmen. Stand: April 2025 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden die Studien BHV3000-301, BHV3000-302, BHV3000-303, BHV3000-305, BHV3000-309, BHV3000-310, BHV3000-313, BHV3000-319, BHV3000-404, BHV3000-406, BHV3000-407 und CN170-003 zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.1 in Modul 4 B). Des Weiteren wurden der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet die Studien BHV3000-201, BHV3000-401 und CN170-004 übermittelt. Bei den weiteren Studien, die in Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers zur Beurteilung der Sicherheit von Rimegepant herangezogen wurden, handelt es sich um Phase I-Studien, die nicht in einem Studienregister oder einer Studienergebnisdatenbank registriert wurden, weshalb für diese Studien eine Darstellung in Tabelle 3-16 nicht angezeigt ist.

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

Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen ^b	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen ^b
1	BHV3000-201 ^c : A Multicenter, Open Label Long-Term Safety Study of BHV-3000 in the Acute Treatment of Migraine	ClinicalTrials.gov NCT03266588 (1)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja ^d	(2)	1.908	0
2	BHV3000-301 ^c : Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine	ClinicalTrials.gov NCT03235479 (3)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja	(4)	1.162	0
3	BHV3000-302 ^c : Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine	ClinicalTrials.gov NCT03237845 (5)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja	(6)	1.186	0

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

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen ^b	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen ^b
4	BHV3000-303 ^c : Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) Orally Disintegrating Tablet (ODT) for the Acute Treatment of Migraine	ClinicalTrials.gov NCT03461757 (7)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja	(8)	1.466	0
5	BHV3000-305: A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Migraine Prevention	ClinicalTrials.gov NCT03732638 (9)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja	(10)	747	0
6	BHV3000-309: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for Migraine Prevention in Japanese Subjects	ClinicalTrials.gov NCT05399485 (11)	abgeschlossen	nicht zutreffend	nein	(12)	496	0

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

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen ^b	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen ^b
7	BHV3000-310 ^c : Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV3000 (Rimegepant) 75 mg for the Acute Treatment of Migraine	ClinicalTrials.gov NCT04574362 (13)	abgeschlossen	nicht zutreffend	nein	(14)	1.431	0
8	BHV3000-313 ^c : Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Japanese Subjects	ClinicalTrials.gov NCT05399459 (15)	abgeschlossen	nicht zutreffend	nein	(16)	803	0
9	BHV3000-319: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for Migraine Prevention in Chinese Participants	ClinicalTrials.gov NCT05810038 (17)	laufend	Rekrutierung noch nicht abgeschlossen	nein	(18)	Noch nicht verfügbar	Noch nicht verfügbar

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

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen ^b	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen ^b
10	BHV3000-401 ^c : An Open-label, Intermediate-size, Expanded Access Study of BHV-3000 in the Acute Treatment of Migraine	ClinicalTrials.gov NCT03934086 (19)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja ^d	(20)	77	0
11	BHV3000-404: A Phase 4 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Episodic Migraine Prevention With Multiple Dosing Regimens	ClinicalTrials.gov NCT05217927 (21) EU Clinical Trials Register 2021-005239-22 (22)	abgeschlossen	nicht zutreffend	nein	(23)	699	52
12	BHV3000-406 ^c : A Phase 4, Randomized, Double-blind Placebo-Controlled, Efficacy and Tolerability Trial of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Adults Unsuitable for Triptan Use	ClinicalTrials.gov NCT05509400 (24) EU Clinical Trials Register 2022-001175-14 (25)	abgeschlossen	nicht zutreffend	nein	(26)	633	20

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

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen ^b	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen ^b
13	BHV3000-407: A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Rimegepant for the Prevention of Migraine in Adults With a History of Inadequate Response to Oral Preventive Medications	ClinicalTrials.gov NCT05518123 (27) EU Clinical Trials Register 2022-001176-34 (28)	laufend	Rekrutierung noch nicht abgeschlossen	nein	(29)	Noch nicht verfügbar	Noch nicht verfügbar
14	CN170-003 ^c : Phase IIb: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Dose-ranging Trial of BMS-927711 for the Acute Treatment of Migraine	ClinicalTrials.gov NCT01430442 (30)	abgeschlossen	nicht zutreffend	nein	(31)	885	0
15	CN170-004: Phase I, Open-Label, Randomized, Single Sequence Study With Two Dose Groups to Compare the Pharmacokinetics of BMS-927711 in Migraine Subjects During an Acute Migraine Attack and During Non-Migraine Period	ClinicalTrials.gov NCT01445067 (32)	abgeschlossen	nicht zutreffend	ja ^d	(33)	48	0

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

Nummer	Studientitel	Name des Studien- registers/der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulassungs- studie [ja/ nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüf- stellen ^b	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen ^b
Gesamt							11.541	72
In Prozent (%)								0,62
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer). b: Angegeben ist die Anzahl der randomisierten Patient:innen. c: Es handelt sich um eine Studie im Anwendungsgebiet der Akuttherapie der Migräne, das nicht im vorliegenden Modul 3 B, sondern in Modul 3 A dieses Dossiers betrachtet wird. Der Vollständigkeit halber sind alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Rimegepant im Anwendungsgebiet Migräne aufgeführt. d: Es handelt sich um eine Studie, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens supportiv im Rahmen der MAA eingereicht wurde, jedoch nicht zulassungsbegründend war. CTIS: <i>Clinical Trials Information System</i>; LPFV: <i>Last Patient First Visit</i>; LPI: <i>Last Patient In</i>; MAA: <i>Marketing Authorisation Application</i>; mg: Milligramm; NCT: <i>National Clinical Trial</i>; ODT: <i>Schmelztablette (Orally Disintegrating Tablet)</i> Quelle: (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 30)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrialsGOV. A Multicenter, Open Label Long-Term Safety Study of BHV-3000 in the Acute Treatment of Migraine: NCT03266588. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03266588>. [Zugriff am: 15.04.2025].
2. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-201 2020.
3. ClinicalTrialsGOV. BHV3000-301: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine: NCT03235479. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03235479>. [Zugriff am: 15.04.2025].
4. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-301 2019.
5. ClinicalTrialsGOV. BHV3000-302: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine: NCT03237845. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03237845>. [Zugriff am: 15.04.2025].
6. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-302 2019.
7. ClinicalTrialsGOV. BHV3000-303: Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (Rimegepant) Orally Disintegrating Tablet (ODT) for the Acute Treatment of Migraine: NCT03461757. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461757>. [Zugriff am: 15.04.2025].
8. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-303 2019.
9. ClinicalTrialsGOV. A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Migraine Prevention: NCT03732638. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732638>. [Zugriff am: 15.04.2025].
10. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-305 2020.
11. ClinicalTrialsGOV. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for Migraine Prevention in Japanese Subjects: NCT05399485. 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05399485>. [Zugriff am: 15.04.2025].
12. Pfizer Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-309 2025.
13. ClinicalTrialsGOV. BHV3000-310: Phase 3: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV3000 (Rimegepant) 75 mg for the Acute

- Treatment of Migraine: NCT04574362. 2023. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04574362>. [Zugriff am: 15.04.2025].
14. BioShin Limited. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-310 2022.
 15. ClinicalTrialsGOV. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Japanese Subjects: NCT05399459. 2025. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05399459>. [Zugriff am: 15.04.2025].
 16. Pfizer Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-313 2024.
 17. ClinicalTrialsGOV. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant for Migraine Prevention in Chinese Participants: NCT05810038. 2025. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05810038>. [Zugriff am: 15.04.2025].
 18. Pfizer Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-319 2025.
 19. ClinicalTrialsGOV. BHV3000-401: An Open-label, Intermediate-size, Expanded Access Study of BHV-3000 in the Acute Treatment of Migraine: NCT03934086. 2023.
Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03934086>. [Zugriff am: 15.04.2025].
 20. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-401 2020.
 21. ClinicalTrialsGOV. A Phase 4 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Episodic Migraine Prevention With Multiple Dosing Regimens: NCT05217927 / 2021-005239-22. 2025. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05217927>. [Zugriff am: 15.04.2025].
 22. EU-CTR. A Phase 4 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Episodic Migraine Prevention with Multiple Dosing Regimens: 2021-005239-22. 2025. Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005239-22. [Zugriff am: 15.04.2025].
 23. Pfizer Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-404 2025.
 24. ClinicalTrialsGOV. BHV3000-406 (C4951004): A Phase 4, Randomized, Double-blind Placebo-Controlled, Efficacy and Tolerability Trial of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Adults Unsuitable for Triptan Use: NCT05509400 / 2024-513269-37. 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509400>. [Zugriff am: 15.04.2025].
 25. EU-CTR. BHV3000-406: A Phase 4, Randomized, Double-blind Placebo-Controlled, Efficacy and Tolerability Trial of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Adults Unsuitable for Triptan Use: 2022-001175-14. 2025. Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001175-14. [Zugriff am: 15.04.2025].
 26. Pfizer Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-406 2025.
 27. ClinicalTrialsGOV. A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Rimegepant for the Prevention of Migraine in Adults With a History of Inadequate Response to Oral Preventive Medications: NCT05518123 / 2024-513270-21. 2025. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05518123>. [Zugriff am: 15.04.2025].

28. EU-CTR. BHV3000-407: A Phase 4, Randomized, Doubleblind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Rimegepant for the Prevention of Migraine in Adults with a History of Inadequa(...): 2022-001176-34. 2025. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001176-34. [Zugriff am: 15.04.2025].
29. Pfizer Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie BHV3000-407 2025.
30. ClinicalTrialsGOV. Phase IIb: Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Dose-ranging Trial of BMS-927711 for the Acute Treatment of Migraine: NCT01430442. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01430442>. [Zugriff am: 15.04.2025].
31. Bristol-Myers Squibb Company. Länder-Studienzentren Verteilung Studie CN170-003 2013.
32. ClinicalTrialsGOV. Phase I, Open-Label, Randomized, Single Sequence Study With Two Dose Groups to Compare the Pharmacokinetics of BMS-927711 in Migraine Subjects During an Acute Migraine Attack and During Non-Migraine Period: CN170-004. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01445067>. [Zugriff am: 15.04.2025].
33. Pfizer Inc. Länder-Studienzentren Verteilung Studie CN170-004 2012.