



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

**Zorginstituut Nederland**

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

K. Watson  
T +31642024315

2023007591

Datum 22 februari 2023  
Betreft GVS advies lasmiditan (Rayvow®)

**Onze referentie**  
2023007591

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 2 januari 2023 (CIBG-23-04902) verzocht u Zorginstituut Nederland om inhoudelijk te toetsen of het geneesmiddel lasmiditan (Rayvow®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). U vroeg ons dit verzoek via een marginale toetsing af te handelen. Het Zorginstituut heeft deze inhoudelijke beoordeling afgerond. De uitkomst daarvan treft u aan in het bijgaande GVS-rapport.

Rayvow® is beschikbaar als filmomhulde tablet met 50 of 100 mg lasmiditan. Het is geregistreerd voor de acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen (met of zonder aura) bij volwassenen.

De aanbevolen startdosering voor de acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen is 100 mg lasmiditan. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot 200 mg voor een grotere werkzaamheid of verlaagd tot 50 mg voor een betere verdraagzaamheid.

Volgens de registratiehouder is lasmiditan (Rayvow®) onderling vervangbaar met triptanen, en kan het daarom geplaatst worden op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

**Uitkomst beoordeling**

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is het Zorginstituut tot de eindconclusie gekomen dat lasmiditan (Rayvow®) onderling vervangbaar is met de zeven triptanen in het bestaande GVS cluster 0N02CCAO V: almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan. De World Health Organisation (WHO) heeft voor lasmiditan geen DDD vastgesteld. De registratiehouder stelt een standaarddosering voor van 100 mg per dag. In de SmPC van Rayvow® is de aanbevolen aanvangsdosis bij acute migraineaanvallen 100 mg lasmiditan. De standaarddosering van lasmiditan kan daarmee dienovereenkomstig worden vastgesteld.

**Advies**

Het Zorginstituut adviseert u om lasmiditan (Rayvow®) op te nemen op bijlage 1A in cluster 0N02CCAO V. De standaarddosis kan worden gesteld op 100 mg per aanval.

**Datum**

22 februari 2023

**Onze referentie**

2023007591

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a smaller, more complex mark.

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport lasmiditan (Rayvow®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        februari 2023  
Status       Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022041713
Volgnummer	2022044042
Contactpersoon	Drs. Mr. K.G. Watson, MD; Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Lasmiditan (Rayvow®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
  - 2.1.4 Klinisch relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Vergelijking lasmiditan en triptanen—8
  - 2.2.1 Gebruikelijke behandeling acute migraineaanvallen—8
  - 2.2.2 Studies—8
  - 2.2.3 Gunstige effecten—11
  - 2.2.4 Ongunstige effecten—14
  - 2.2.5 Conclusie over klinisch relevant verschil in eigenschappen lasmiditan versus triptanen—18
- 2.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—18
- 2.4 Standaarddosering—18
- 2.5 Conclusie plaatsing op lijst 1A—18

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—19**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—21**

#### **5 Literatuur—23**



## 1 Inleiding

In zijn brief van 2 januari 2023 verzoekt de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland het geneesmiddel lasmiditan (Rayvow®) inhoudelijk te toetsen.

### 1.1 Lasmiditan (Rayvow®)

#### *Samenstelling*

Rayvow tablet (filmomhuld)

Sterkte 50 mg, 100 mg

#### *Geregistreerde indicatie*

'RAYVOW is geregistreerd voor de acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraineaanvallen, met of zonder aura bij volwassenen.'

#### *Dosering*

Over het algemeen is de aanbevolen startdosering bij volwassenen 100 mg lasmiditan voor de acute behandeling van migraineaanvallen. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot 200 mg voor een grotere werkzaamheid of verlaagd tot 50 mg voor een betere verdraagzaamheid.

Als de migrainehoofdpijn terugkeert binnen 24 uur na een eerste respons na inname van 50 of 100 mg lasmiditan, kan een tweede dosis van dezelfde sterkte worden ingenomen. De tweede dosis mag niet binnen 2 uur na de aanvangsdosis worden ingenomen.

Er mag per 24 uur niet meer dan 200 mg worden ingenomen.

Bij uitblijven van een respons op de eerste dosis, is het onwaarschijnlijk dat een tweede dosis wel een positief effect zal hebben bij dezelfde 'aanval'.

### 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder stelt dat lasmiditan (Rayvow®) onderling vervangbaar is met triptanen, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in het bestaande cluster ON02CCAO V (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan).





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Lasmiditan heeft als ATC-code N02CC08 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van selectieve serotonine (5HT<sub>1</sub>) agonisten. Selectieve serotonine agonisten zijn anti-migraine preparaten. Naast lasmiditan zijn dit de triptanen: almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, en zolmitriptan. In Nederland zijn zeven triptanen (ofwel andere selectieve serotonine agonisten) op de markt: almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan. Zij zijn allen opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0N02CCAO V.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van lasmiditan komen de zeven triptanen in aanmerking, die zijn opgenomen in het GVS.

De registratiehouder heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van Rayvow® in bovengenoemd cluster. Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens twee producten in het cluster moeten zijn opgenomen.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De zeven triptanen in het GVS cluster 0N02CCAO V zijn allen evenals lasmiditan geïndiceerd voor de hoofdindicatie migraineaanval.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

De zeven triptanen in het GVS cluster 0N02CCAO V worden allen oraal toegediend. Ook lasmiditan kent deze toedieningsweg.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

De zeven triptanen zijn evenals lasmiditan geregistreerd voor volwassen patiënten.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie (volwassenen).

#### 2.1.4 *Klinisch relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van lasmiditan ten opzichte van de zeven triptanen. Verschillen in toepasbaarheid en gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

## 2.2 Vergelijking lasmiditan en triptanen

Triptanen en lasmiditan zijn selectieve serotonine (5HT<sub>1</sub>) agonisten. Lasmiditan activeert selectief de 5HT<sub>1F</sub>-receptor. Het is de eerste ditan (groep van middelen die selectief op de 5HT<sub>1F</sub>-receptor aangrijpen). Triptanen activeren vooral de 5HT<sub>1B</sub>- en 5HT<sub>1D</sub>-receptoren. Dit veroorzaakt vasoconstrictie van gedilateerde craniale extracerebrale bloedvaten.

### 2.2.1 Gebruikelijke behandeling acute migraineaanvallen

Bij acute behandeling van migraine wordt in de NHG standaard 'Hoofdpijn'<sup>[1]</sup> en in de NVN richtlijn 'Medicamenteuze behandeling migraine en MOH'<sup>[2]</sup> een vast(e) procedure of stappenplan gevolgd: triptanen worden pas ingezet na falen van paracetamol en NSAID's.

Bij de inzet van triptanen spelen volgens neurologen de volgende overwegingen een rol (bron= NVN-scoping oktober 2022):

- Triptanen zijn niet bij alle patiënten (altijd) effectief.
- Falen op een triptan kan betekenen: 1) patiënt heeft de triptan te vroeg of te laat ingenomen, er moet dus betere instructie gegeven worden, 2) er is geen goede initiële respons. Respons kan slaan op hoofdpijn die van (matig) ernstig naar mild/geen gaat, of op andere symptomen zoals fotofobie, fonofobie of misselijkheid ('*most bothersome symptoms*'). 3.) er is geen respons, die tenminste 24-48 uur aanhoudt (= '*sustained*' response).
- Na falen van 1 triptaan heeft het nut andere triptanen te proberen.
- Verschillen in effectduur zijn van belang bij keuze en gebruik van triptanen. Soms komt de migraine weer terug na aanvankelijke, symptomatische verbetering ('*recurrence*'). Recurrence kan behandeld worden met een ander triptan, of toevoeging van een langwerkend NSAID.
- Er is sprake van interindividuele variabiliteit in ernst, duur en frequentie van bijwerkingen bij gebruik van triptanen.
- Een patiënt heeft niet altijd dezelfde migraineaanval. Soms gaat het om een milde, soms om een heftige aanval; en soms om een korte en soms om een langdurige aanval. In de praktijk leren patiënten proefondervindelijk om meerdere soorten aanvalsmedicatie door elkaar te gebruiken, en om deze afhankelijk van het karakter van de aanval in te zetten. Dit kan gaan om verschillende triptanen na(ast) elkaar, maar ook om paracetamol en NSAID's.

*Cruciale uitkomstmaten bij aanvalsbehandeling:*

- Vermindering van de hoofdpijn (pijnvrij na 2 uur; pijnverlichting na 2 uur; blijvende vrijheid van pijn vanaf 2 tot 48 uur (= '*sustained painfree*')); gebruik van noodmedicatie binnen 24 uur na de behandeling)
- Na 2 uur normaal kunnen functioneren
- Vermindering van andere symptomen zoals fotofobie, fonofobie of misselijkheid (= '*most bothersome symptoms*')
- Staken vanwege ongunstige effecten (alle typen)
- Ernstige ongunstige effecten, die aan de behandeling toegeschreven konden worden (alle typen)

### 2.2.2 Studies

Lasmiditan is voor de aanvalsbehandeling van migraine in de volgende RCT's onderzocht ten opzichte van placebo:

- **SPARTAN** (Kuca, 2018<sup>[3]</sup>; Studie 302 in EPAR; [NCT02605174](#)) een fase 3

- studie van 1 enkele migraineaanval
- **SAMURAI** (Goadsby, 2019<sup>[4]</sup>; Studie 301 in EPAR; [NCT02439320](#)), een fase 3 studie van 1 enkele migraineaanval
- **CENTURION** (Ashina, 2021<sup>[5]</sup>; Reuter, 2022<sup>[6]</sup>; Zhou, 2022<sup>[7]</sup>; Studie LAIJ in EPAR; [NCT03670810](#)) een RCT van 4 migraineaanvallen
- **MONONOFU** (Sakai, 2021<sup>[8]</sup>; Takeshima, 2022<sup>[9]</sup>; [NCT03962738](#)) een fase 2 RCT van 1 enkele migraineaanval bij Japanse patiënten
- Färkillä, 2012<sup>[10]</sup>; studie 202 in EPAR; [NCT00883051](#); fase 2 RCT.

**GLADIATOR** (Brandes, 2019<sup>[11, 12]</sup>; [NCT02565186](#); studie 305 in EPAR; open label extensie studie in ICER) is een open-label studie naar de langere termijn veiligheid en effectiviteit van lasmiditan.

In RCT's is lasmiditan onderzocht bij patiënten die al 15 – 20 jaar last hadden van migraine: 3-5 migraineaanvallen/maand en matige (70%) tot ernstige (30%) symptomen. De meeste patiënten waren vrouwen (84%) en hadden een gemiddelde leeftijd van 41-42 jaar; 20-25% gebruikte ook migraineprophylactica. Patiënten met CM in de anamnese waren uitgesloten. Dat gold ook voor patiënten met cardiovasculaire aandoeningen; behalve in SPARTAN.

In de 2 studies (SAMURAI en SPARTAN) gericht op het meten van het effect op een enkele migraineaanval was 2 tot 24 uur na de initiële behandeling het gebruik van een ander geneesmiddel (als 'rescue') toegestaan om aanhoudende of terugkerende migraine te bestrijden. Als alternatief konden patiënten ook kiezen om i.p.v. de 'rescue' een tweede dosis lasmiditan in te zetten.

In CENTURION werden 4 achtereenvolgende migraineaanvallen behandeld met 100 mg, 200 mg lasmiditan of controle. In de controlegroep kregen de patiënten een enkele dosis van 50 mg lasmiditan om de derde of vierde aanval te behandelen en placebo voor de resterende aanvallen. Ook in deze RCT was 2 tot 24 uur na de initiële behandeling van een aanval het gebruik van een ander geneesmiddel (als 'rescue') toegestaan. Een tweede dosis lasmiditan was hier geen alternatief.

#### Uitkomsten van lasmiditan ten opzichte van placebo

EPAR p. 96: ongeveer 1/3 is pijnvrij na 2 uur; hiervan is de helft ook pijnvrij na 24 uur (d.i. is eenzesde van de op t=0 behandelde populatie).

VanderPluym, 2021: Vergeleken met placebo gaf lasmiditan (oraal en intraveneus) een significante verbetering in pijnvrijheid na 2 uur (5 RCT's) en pijnverlichting na 2 uur (5 RCT's), in aanhoudende pijnvrijheid op 1 dag (3 RCT's) en 1 week (2 RCT's). Lasmiditan had vergeleken met placebo significant meer gastro-intestinale bijwerkingen, neurologische bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en totaal aantal bijwerkingen.<sup>[13]</sup>

Tabel 1: NNT van lasmiditan t.o.v. placebo om een cruciale uitkomstmaat te bereiken bij een enkele migraineaanval

	Pijnvrij na 2 uur		Pijnverlichting na 2 uur		Aanhoudende pijnvrij 2-24 uur	
	Risicoverschil (95% BI)	NNT (95% BI)	Risicoverschil (95% BI)	NNT (95% BI)	Risicoverschil (95% BI)	NNT (95% BI)
Las 100mg	9.9 (6.3-14.0)	10 (7-16)	17.2 (13.2-21.1)	6 (5-8)	4.9 (2.3-8.2)	20 (12-44)
Las 200mg	15.1 (11.0-19.6)	7 (5-9)	17.3 (13.3-21.1)	6 (5-8)	8.6 (5.4-12.5)	12 (8-18)

Bron: de gepoolde waarden van SAMUARI en SPARTAN, in Johnson, 2022.<sup>[14]</sup>

Las=Lasmiditan

In een posthoc analyse waren er tussen de subgroepen van patiënten die wel of die geen profylaxe gebruikten geen statistisch significante verschillen in de gunstige effecten en de bijwerkingen van lasmiditan.<sup>[15]</sup>

#### Aanhouden van het effect

Of het effect van lasmiditan over de tijd aanhoudt – d.w.z. *lasmiditan blijft bij sommige patiënten ook bij volgende aanvallen een gunstig effect hebben* – is op grond van de RCT's niet goed te beoordelen gezien hun opzet, die veelal is gericht op een enkele aanval. In CENTURION werd door 49,3% van de patiënten lasmiditan gebruikt om alle 4 aanvallen te behandelen (EPAR p. 95/141). In de open label langetermijn vervolgstudie GLADIATOR was er grote *loss-to-follow-up*: gemeten over een periode van 12 maanden staakte 52% van de lasmiditangebruikers.<sup>[11, 12, 16]</sup> Het percentage stakers was gelijk verdeeld over de twee dosisarmen (lasmiditan 100 mg: 53,0%, lasmiditan 200 mg: 51,5%). Hoe het percentage stakers met lasmiditan zich na een langere termijn verhoudt met het percentage stakers met triptanen is niet specifiek in studieverband onderzocht. Dit percentage stakers is echter hoger dan gemeld in langer durende studies met andere migrainemiddelen zoals triptanen (rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan).<sup>[11]</sup> Er is daarom onvoldoende bewijs over het aanhouden van het effect van lasmiditan. Idealiter is hiervoor een placebogecontroleerde studie nodig<sup>[17]</sup>.

Er is geen studie uitgevoerd waarin lasmiditan direct is vergeleken met een triptan.

De relatieve effectiviteit van lasmiditan en triptanen kan daarom alleen via een indirecte vergelijking beoordeeld worden. Een indirecte vergelijking van lasmiditan met triptanen in placebogecontroleerde studies is echter problematisch, omdat in de afgelopen jaren de definitie van migraine en de eisen die aan studies worden gesteld, zijn veranderd.<sup>[18]</sup> Verder zijn daarvoor niet altijd dezelfde uitkomstmaten gebruikt. Daardoor kan niet op alle cruciale uitkomstmaten een verschil worden bepaald. Zo is de cruciale uitkomst "Vermindering van andere symptomen zoals fotofobie, fonofobie of misselijkheid (= 'most bothersome symptoms')" niet meegenomen in oudere studies met triptanen. Ook was in de studies met triptanen behandeling met profylactica uitgesloten, terwijl in de lasmiditanstudies tot een kwart van de patiënten profylactica gebruikte. Uit een indirecte vergelijking kunnen daarom alleen in grote lijnen conclusies worden getrokken.

Om de relatieve effectiviteit van lasmiditan en triptanen te bepalen zijn de volgende (netwerk) metaanalyses (NMA) beschikbaar:

- ICER, 2020<sup>[17]</sup>
- Van der Pluym, 2021<sup>[13]</sup>
- Yang, 2021<sup>[19]</sup>

In ICER, 2020 en Yang, 2021 is de CENTURION studie niet meegenomen.

**ICER, 2020** vergelijkt in een NMA 100/200 mg lasmiditan met orale vormen van sumatriptan 50/100 mg en eletriptan 40 mg. Sumatriptan is gekozen als gouden standaard van de triptanen en eletriptan als meest effectieve triptan. Alleen studies over het couperen van een enkele migraineaanval zijn geïnccludeerd: voor lasmiditan zijn dit 2 fase III studies en 1 fase II studie, respectievelijk SPARTAN, SAMURAI en Färkillä, 2012. Voor de triptanen zijn 23 RCTs geselecteerd: 18 placebogecontroleerde studies met sumatriptan, 3 placebogecontroleerde studies met eletriptan en 2 head-to-head studies van sumatriptan en eletriptan. De geselecteerde studies werden als voldoende vergelijkbaar beschouwd voor een NMA.

**Van der Pluym 2021** is een metaanalyse waarin diverse acute behandelingen van episodische migraine zijn vergeleken: naast 6 triptanen (almotriptan, frovatriptan,

naratriptan, rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan) en lasmiditan zijn ook studies met NSAID's, gepanten en non-invasieve niet-medicamenteuze behandelingen (bijv. elektrische neuromodulatie) geïnccludeerd. Voor de data over triptanen en NSAID's zijn 11 eerdere metanalyses gebruikt. Onduidelijk is waarom bij de triptanen de uitkomsten met eletriptan niet zijn meegenomen of niet worden gerapporteerd. Van lasmiditan zijn alle daarmee uitgevoerde RCT's meegenomen: 6 RCT's met de orale formulering: SAMURAI, SPARTAN, CENTURION, MONONOFU en Färkillä, 2012 en één RCT met een intraveneuze formulering<sup>[20]</sup>. Hierbij is gemeten op pijnvrijheid, pijnverlichting, aanhoudende pijnvrijheid, aanhoudende pijnverlichting en bijwerkingen.

**Yang, 2021** is een systematische review en NMA waarin nieuwe acute behandelingen van migraine zijn vergeleken. O.a. is lasmiditan vergeleken met triptanen. Alleen studies over het couperen van een enkele migraineaanval zijn geïnccludeerd: voor lasmiditan SPARTAN, SAMURAI, Ferrari, 2010 en Färkillä, 2012. Hierbij zijn ook niet-geregistreerde doseringen meegenomen, die in de praktijk niet worden gebruikt. Gemeten is op pijnvrijheid na 2 uur, pijnverlichting na 2 uur, optreden van bijwerkingen en staken vanwege bijwerkingen. Door een onoverzichtelijke presentatie met ook de niet-geregistreerde doseringen zijn forrestplots en NMA-tabellen uit deze publicatie niet overgenomen.

In de volgende paragrafen worden de gunstige en ongunstige effecten van lasmiditan t.o.v. triptanen op hoofdlijn besproken.

### 2.2.3 *Gunstige effecten*

Uit deze NMAs blijkt dat lasmiditan vergeleken met triptanen een vergelijkbaar gunstig tot iets minder gunstig effect heeft op respectievelijk het percentage patiënten dat pijnvrij is na 2 uur, het percentage patiënten met pijnverlichting na 2 uur en het percentage patiënten dat aanhoudend pijnvrij is na 24 uur; zie tabel 1-3 voor de onderlinge verschillen en overlap in effecten.

#### *Pijnvrij na 2 uur*

Tabel 2: Uitkomsten op pijnvrij na 2 uur in metanalyses

	ICER, 2020	vanderPluym, 2021 <sup>b</sup>	Yang, 2021 <sup>c</sup>
	OR (95% BI) vs. placebo	Relative risk (95% BI) vs. placebo	OR (95% BI) vs. placebo
Lasmiditan 100mg 200mg overall <sup>a</sup>	}3.01 (2.2, 4.14) - -	1.78 (1.54, 2.07) 2.14 (1.86, 2.46) [oraal 2.08 (1.20, 3.60) ]	1.91 (1.42, 2.57) 2.52 (1.87-3.38) 1.72 (1.06, 2.80)
Sumatriptan 50mg 100 mg	}4.09 (3.43, 4.82)	- 3.20 (2.84, 3.62)	3.46 (2.83, 4.23) 4.37 (3.57, 5.36)
Eletriptan 40 mg	5.6 (4.14, 7.23)	-	5.68 (4.66, 6.91)
Alle triptanen <sup>a</sup>	-	-	3.40 (2.12, 5.44)
Naratriptan 2,5 mg	-	2.52 (1.78, 3.57)	1.74 (1.14, 2.66)
Almotriptan 12,5mg	-	2.15 (1.64, 2.80)	2.83 (2.20, 3.63)
placebo	1	1	1

OR=odds ratio BI=betrouwbaarheidsinterval

<sup>a</sup> dit betreft alle doseringen, incl. niet geregistreerde doses

<sup>b</sup> waarden uit e tabel 10.11 (p.96/143) naar dosis.

<sup>c</sup> waarden uit figuur 3 van de publicatie; de getallen wijken iets af van de die in figuur 4 in dezelfde publicatie.

De meeste triptanen hadden vergeleken met placebo een hogere OR of RR dan lasmiditan op de puntschatter gemeten op pijnvrijheid na 2 uur. In tabel 2 zijn voor de geregistreerde doseringen van lasmiditan en enkele triptanen de voor placebo gecontroleerde uitkomsten opgenomen. Naast sumatriptan en eletriptan worden ook de waarden voor naratriptan en almotriptan vermeld als voorbeelden van triptanen, die in de metanalyses als relatief minder effectief naar voren komen.

In de NMA van ICER was het effect van 100/200 mg lasmiditan op het percentage patiënten dat pijnvrij is na 2 uur niet statistisch verschillend t.o.v. 50/100 mg sumatriptan maar wel t.o.v. eletriptan 40 mg: de OR (95% BI) van lasmiditan (100/200 mg) vs. sumatriptan (50/100 mg) is 0.73 (0.53, 1.06) en vs. eletriptan 40 mg 0.54 (0.36, 0.85).

In de meta-analyse van van der Pluym was het RR van de meeste triptanen t.o.v. placebo groter dan dat van lasmiditan t.o.v. placebo; een deel van de BI's overlapt echter.

Voor zowel eletriptan 40 mg (OR (95% BI) 2.92 (1.96, 4.36);  $p < 0,05$ ) en sumatriptan 100 mg (OR (95% BI) 2.32 (1.55, 3.46);  $p < 0,05$ ) gaat het in de NMA van Yang om statistisch significante verschillen t.o.v. 100 mg lasmiditan. Voor triptanen als naratriptan 2,5 mg en almotriptan 12,5 mg was er geen statistisch significant verschil met 100 mg lasmiditan; de OR (95% BI) bedroeg resp. 1.48 (0.97, 2.25) en 0.91 (0.53, 1.96).

[In de NMA van Yang, 2021 was de OR (95% BI) voor het verschil van alle triptanen tezamen t.o.v. placebo 3.40 (2.12, 5,44) en was de OR van lasmiditan overall t.o.v. placebo 1,72 (1.06, 2,80)]

#### Pijnverlichting na 2 uur

Tabel 3: Uitkomsten op pijnverlichting gemeten 2 uur na inname in metanalyses

	ICER, 2020	vanderPluym, 2021 <sup>b</sup>	Yang, 2021 <sup>c</sup>
	OR (95% BI) vs. placebo	Relative risk (95% BI) vs. placebo	OR (95% BI) vs. placebo
Lasmiditan 100 mg 200 mg overall <sup>a</sup>	}2.53 (2.04, 3.25) -	1.44 (1.33, 1.55) 1.42 (1.32, 1.53) -	2.31 (1.72, 3.09) 2.13 (1.59, 2.86) 1,46 (1.09, 1.96)
Sumatriptan 50mg 100mg	}2.99 (2.65, 3.34)	1.93 (1.82, 2.04)	3.09 (2.51, 3.80) 3.55 (2.96, 4.24)
Eletriptan 40 mg	4.18 (3.32, 5.14)	-	4.85 (4.06, 5.80)
Alle triptanen <sup>a</sup>	-	-	3.31 (2.41, 4.55)
Naratriptan 2,5 mg	-	1.81 (1.55, 2.11)	2.34 (1.88, 2.92)
Almotriptan 12,5mg	-	2.15 (1.64, 2.80)	3.20 (2.64, 3.87)
placebo	1	1	1

OR=odds ratio BI=betrouwbaarheidsinterval

<sup>a</sup> dit betreft alle doseringen, incl. niet geregistreerde doses

<sup>b</sup> waarden uit e tabel 10.11 (p.96/143) naar dosis.

<sup>c</sup> waarden uit figuur 3 van de publicatie; de getallen wijken iets af van de die in figuur 4.

De meeste triptanen hadden vergeleken met placebo een hogere OR of RR dan lasmiditan op de puntschatter gemeten op pijnverlichting na 2 uur. In tabel 3 zijn voor de geregistreerde doseringen van lasmiditan en enkele triptanen de voor placebogecontroleerde uitkomsten overgenomen.

In de NMA van ICER was het effect van 100/200 mg lasmiditan op het percentage patiënten met pijnverlichting na 2 uur niet statistisch verschillend t.o.v. 50/100 mg sumatriptan maar wel t.o.v. eletriptan 40 mg: de OR van lasmiditan (100/200 mg)

vs. sumatriptan (50/100 mg) is 0.84 (0.67, 1.13) en vs. eletriptan 40 mg 0.61 (0.44, 0.88).

In de meta-analyse van vanderPluym was het RR van de meeste triptanen t.o.v. placebo groter dan dat van lasmiditan t.o.v. placebo; een deel van de BI's overlapt echter.

In de NMA van Yang bleek het gunstige effect van eletriptan 40 mg, sumatriptan 50 en 100 mg en almotriptan 12,5 mg statistisch significant groter dan dat van lasmiditan 100 mg:

- Voor eletriptan 40 mg t.o.v. 100 mg lasmiditan was de OR 2.31 (95% BI 1.78, 3.01);  $p < 0,05$ ,
- Voor sumatriptan 50 en 100 mg t.o.v. 100 mg lasmiditan was de OR (95% BI) resp. 1.48 (0.97, 2.25);  $p < 0,05$  en 1.68 (1.29, 2.19);  $p < 0,05$ ;
- Voor almotriptan 12,5 mg t.o.v. 100 mg lasmiditan was de OR 1.46 (1.09, 1.96);  $p < 0,05$ .

Voor naratriptan 2,5 mg was er geen statistisch significant verschil met 100 mg lasmiditan. De OR (95% BI) bedroeg 1.07 (0.79, 1.45).

Het Ge-Bu concludeert in een recente review van lasmiditan op basis van deze NMA van Yang dat de effectiviteit van lasmiditan minder lijkt dan die van sumatriptan.<sup>[21]</sup>

#### Aanhoudend pijnvrij na 24 uur

Tabel 4: Uitkomsten op aanhoudend pijnvrij gemeten 24 uur na de 1<sup>e</sup> inname in meta-analyses

	ICER, 2020	vanderPluym, 2021 <sup>b</sup>	Yang, 2021
	OR (95% BI) vs. placebo	Relative risk (95% BI) vs. placebo	OR (95% BI) vs. placebo
Lasmiditan 100 mg	}2.92 (1.89, 4.5)	1.64 (1.29, 2.08)	-
200 mg	-	2.10 (1.67, 2.63)	-
overall <sup>a</sup>	-	-	-
Sumatriptan 50mg	}3.53 (2.52, 4.77)	2.81 (2.30, 3.44)	-
100mg	-	-	-
Eletriptan 40 mg	3.97 (2.24, 7.36)	-	-
Alle triptanen <sup>a</sup>	-	-	-
Naratriptan 2,5 mg	-	2.43 (2.11, 2.80)	-
Almotriptan 12,5mg	-	2.12 (1.64, 2.75)	-
placebo	1	1	-

OR=odds ratio BI=betrouwbaarheidsinterval

<sup>a</sup> dit betreft alle doseringen, incl. niet geregistreerde doses

<sup>b</sup> waarden uit e tabel 10.11 (p.96/143) naar dosis.

-Uitkomst is niet gemeten/vermeld in de publicatie

De meeste triptanen hadden vergeleken met lasmiditan in meta-analyses t.o.v. placebo een hogere OR of RR op de puntschatter gemeten op het percentage patiënten dat na 24 uur aanhoudend pijnvrij is. In tabel 4 zijn voor geregistreerde doseringen van lasmiditan en enkele triptanen de voor placebo gecontroleerde uitkomsten overgenomen.

In de NMA van ICER was het effect van 100/200 mg lasmiditan op het percentage patiënten dat na 24 uur nog aanhoudend pijnvrij was echter niet statistisch verschillend t.o.v. 50/100 mg sumatriptan of t.o.v. eletriptan 40 mg: de OR van lasmiditan (100/200 mg) vs. sumatriptan (50/100 mg) is 0.83 (0.5, 1.44) en vs. eletriptan 40 mg 0.73 (0.34, 1.53).

In de meta-analyse van vanderPluym was het RR van de meeste triptanen t.o.v. placebo groter dan dat van lasmiditan t.o.v. placebo; de meeste BI's overlappen echter.



*Discussie gunstige effecten*

Uit indirecte vergelijking kan, gezien de eerdergenoemde beperkingen, alleen in grote lijnen het volgende worden geconcludeerd:

- Het effect van lasmiditan gemeten op de uitkomstmaten, waarop een vergelijking mogelijk was, is vergelijkbaar met en in de meeste gevallen iets lager dan de effecten die in de eerdere studies voor triptanen zijn aangetoond.
- Tussen de triptanen onderling blijken vergelijkbare verschillen te bestaan in gunstige effecten.
- Volgens de EPAR van lasmiditan zijn triptanen niet bij alle patiënten voldoende werkzaam: 20-40% wordt pijnvrij na 2 uur. Er is daarom behoefte aan nieuwe behandelingen.

*Conclusie gunstige effecten*

De werkzaamheid van lasmiditan is vergelijkbaar tot iets lager dan die van de triptanen. Geconcludeerd wordt dat de gunstige effecten van lasmiditan overeenkomen met die van triptanen.

#### 2.2.4 *Ongunstige effecten*

*Percentage dat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten*

Omdat in de meeste studies maar 1 aanval is vergeleken, is het percentage stakers vanwege ongunstige effecten in geen van de NMAs voor een vergelijking meegenomen. Ook wordt het in de RCT's niet gemeld. Alleen VanderPluym noemt voor lasmiditan vs. placebo een Rate Ratio staken vanwege bijwerkingen (= 5.89 (2.66, 13.04); bron eTable 9.2)

In studies waarin is gekeken naar 1 aanval is staken vanwege bijwerkingen niet een te verwachten uitkomst. In ICER is voor een indruk van het percentage stakers daarom gekeken naar de 12 maanden durende open-label extensie studie GLADIATOR van lasmiditan. In deze open-label studie staakte 12.8% van de patiënten met lasmiditan deelname vanwege ongewenste effecten (11.2% in 100 mg groep, en 14.4% in 200 mg groep). Duizeligheid was de meest frequente bijwerking die tot staken leidde (2.7% in 100 mg groep, en 4.3% in 200 mg groep). Een vergelijking met (open-label studies met) triptanen is echter niet gemaakt.

*Ernstige ongunstige effecten*

Slechts in één van de NMAs worden ernstige ongunstige effecten van lasmiditan en triptanen vergeleken; zie tabel 5. Bij Yang, 2021 is alleen in kaart gebracht welk percentage van de bijwerkingen ernstig was. Hieruit zijn geen conclusies te trekken over verschillen in ernstige ongunstige effecten.

In ICER wordt voor deze uitkomstmaat alleen naar de open label studie GLADIATOR gekeken. In deze open-label studie traden bij 2,9% van de patiënten met lasmiditan ernstige ongewenste effecten op in de 100 mg groep, en bij 3,2% in de 200 mg groep; een vergelijking met triptanen wordt niet gemaakt.

Tabel 5: Percentage met ernstige ongunstige effecten in NMAs

	ICER, 2020 <sup>b</sup>	vanderPluym, 2021	Yang, 2021
	OR (95% BI) vs. placebo	Rate ratio (95% BI) vs. placebo	% van aantal bijw
Lasmiditan 100 mg 200 mg overall <sup>a</sup>	} - - -	- - 2.18 (1.18, 4.02) <sup>c</sup>	0,0 % 0,9% -
Sumatriptan 50mg 100mg	} -	- <sup>d</sup>	0,0 % 0,5 %
Eletriptan 40 mg	-	- <sup>d</sup>	0,0 %
Alle triptanen	-	- <sup>d</sup>	-
Naratriptan 2,5 mg	-	- <sup>d</sup>	0,0 %
Almotriptan 12,5mg	-	- <sup>d</sup>	1 %

OR=odds ratio BI=betrouwbaarheidsinterval bijw=bijwerkingen

<sup>a</sup> dit betreft alle doseringen, incl. niet geregistreerde doses

<sup>b</sup> Bron: ICER, tabel 3.17 (p.78/199); behandeling-gerelateerde bijwerkingen (TEAE)

<sup>c</sup> Rate Ratio ernstige bijwerkingen= 2.18 (1.18, 4.02); bron eTable 9.2.

<sup>d</sup> De publicatie bevat geen gegevens over triptanen op deze uitkomst; een vergelijking is dus niet mogelijk.

- Uitkomst is niet gemeten/vermeld in de publicatie voor (gepoolde) RCTs.

#### (Interventie-gerelateerde) bijwerkingen

In de NMAs zijn wel de verschillen in percentage (interventie-gerelateerde) bijwerkingen gepresenteerd; zie tabel 6.

Tabel 6: (Interventie-gerelateerde) bijwerkingen (TEAE)

	ICER, 2020 <sup>b</sup>	vanderPluym, 2021	Yang, 2021
	OR (95% BI) vs. placebo	Rate ratio (95% BI) vs. placebo	OR (95% BI) vs. placebo <sup>e</sup>
Lasmiditan 100 mg 200 mg overall <sup>a</sup>	} 5.99 (3.3, 12.52) - -	- - 2.67(2.10, 3.39) <sup>c</sup>	4.30 (2.80, 6.58) 5.66 (3.71, 8.63)
Sumatriptan 50mg 100mg	} 2.33 (1.58, 3.29)	- <sup>d</sup>	1.70 (1.24, 2.31) 1.70 (1.30, 2.23)
Eletriptan 40 mg	1.83 (0.65, 5.24)	- <sup>d</sup>	1.32 (0.96, 1.80)
Alle triptanen	-	- <sup>d</sup>	-
Naratriptan 2,5 mg	-	- <sup>d</sup>	1.06 (0.49,1.54)
Almotriptan 12,5mg	-	- <sup>d</sup>	1.16 (0.80, 1.70)
placebo	1	1	1

OR=odds ratio BI=betrouwbaarheidsinterval

<sup>a</sup> dit betreft alle doseringen, incl. niet geregistreerde doses

<sup>b</sup> Bron: ICER, tabel 3.17 (p.78/199); interventie-gerelateerde bijwerkingen (TEAE)

<sup>c</sup> betreft alle bijwerkingen; waarde voor TEAE is niet gegeven in de publicatie; bron Fig. 5 en eTable 9.2.

<sup>d</sup> De publicatie bevat geen gegevens over triptanen op deze uitkomst; een vergelijking is dus niet mogelijk.

<sup>e</sup> betreft alle bijwerkingen; waarde voor interventie-gerelateerde bijwerkingen (TEAE) is niet gegeven in de publicatie. Bron: eFigure1C en eFigure 2.

In de NMAs blijkt dat de kans op bijwerkingen groter is met lasmiditan dan met triptanen. In de NMAs van ICER en Yang, 2021 traden bij gebruik van 100/200 mg lasmiditan vaker (interventie-gerelateerde) bijwerkingen op dan bij gebruik van 50/100 mg sumatriptan of eletriptan 40 mg. In de NBA van Yang, 2021 traden bij

gebruik van 100/200 mg lasmiditan vaker bijwerkingen op dan bij gebruik van een van de andere triptanen, incl. naratriptan 2,5 mg en almotriptan 12,5 mg. ICER concludeert dat centrale bijwerkingen bij lasmiditan het meest optreden, met name duizeligheid. De OR t.o.v. placebo van lasmiditan voor duizeligheid was hoger (8.43, 95% BI: 4.88-19.35), dan die van sumatriptan (4.09, 95% BI: 2-10.6), en eletriptan (3.97, 95% BI: 1.44-12.41). Er was echter overlap in BI.

In een analyse van de CENTURION studie blijkt dat interventie-gerelateerde ongewenste effecten (TEAE's) vooral optreden bij de eerste aanval en dat de frequentie bij volgende aanvallen afneemt.<sup>[22]</sup>

Het frequenter voorkomen van duizeligheid komt ook naar voren in de bijwerkingen in de SmPC's; zie tabel 7. Een ander verschil is dat de cardiovasculaire bijwerkingen van de triptanen in belangrijke mate ontbreken bij de bijwerkingen van lasmiditan.

Tabel 7: Ongunstige effecten van lasmiditan, sumatriptan en eletriptan bij patiënten voor de aanvalbehandeling van migraine (bron SmPC's<sup>[23]</sup>)

	lasmiditan	sumatriptan oraal	eletriptan
meest frequent	<p>Zeer vaak (&gt; 10%): duizeligheid (20%).</p> <p>Vaak (1-10%): slaapafwijkingen, slaperigheid, ongecoördineerdheid, paresthesie, hypoesthesie, visusstoornis, vertigo, hartkloppingen, misselijkheid, braken, spierzwakte, abnormaal gevoel, vermoeidheid, malaise.</p> <p>Soms (0,1-1%): overgevoeligheid, verwardheid, hallucinaties, euforische stemming, angst, rusteloosheid, lethargie, aandachtstoornis, cognitieve stoornis, mentale stoornis, tremor, dyspneu, spierkramp, ongemak in de ledematen, pijn op de borst, warm of koud gevoel.</p> <p>Zelden (0,01-0,1%): serotoninesyndroom.</p>	<p>Vaak (1-10%): duizeligheid, slaperigheid, sensible stoornis (incl. paresthesie), opvliegers, dyspneu, warmte- of koude- of sensaties, zwaar gevoel, beklemdheid en een drukkend gevoel, onder meer in borst en keel, zwakte, vermoeidheid. Kort na toediening een voorbijgaande stijging van de bloeddruk.</p> <p>Verder zijn gemeld: (&lt; 0,01%): bradycardie, tachycardie, palpities, aritmieën, ECG-veranderingen, coronaire vaat spasmen, angina, myocardinfarct, hypotensie, Raynaudfenomeen, diarree, ischemische colitis, slikstoornis, convulsies, tremor, dystonie, nystagmus, scotoom, visusstoornissen, vermindering tot tijdelijk verlies van het gezichtsvermogen, overgevoeligheidsreacties variërend van huiduitslag tot anafylaxie, geringe afwijkingen in leverfunctiewaarden, artralgie, stijve nek, angst, hyperhidrose.</p>	<p>Vaak (1-10%): asthenie, beklemdheid en een drukkend gevoel, onder meer in borst en keel, hoofdpijn, duizeligheid, buikpijn, misselijkheid, warmtegevoel, blozen, palpities, tachycardie, droge mond, dyspepsie, spierzwakte, spierpijn, slaperigheid, tinteling, hypoesthesie, hypertonie, vertigo, faryngitis, rinitis, transpireren.</p> <p>Soms (0,1-1%): malaise, oedeem (in het gelaat), perifere vaatziekte, overige maag-darmklachten, anorexia, smaakverandering, dorst, artralgie, artrose, pijn in botten, tremor, agitatie, slapeloosheid, verwarring, euforie, depressie, dyspneu, ademhalingsproblemen, huiduitslag, jeuk, oorpijn, tinnitus, pijn in ogen, fotofobie, urinewegafwijkingen, verandering in mictiefrequentie, hypokinesie.</p>

#### Discussie ongunstige effecten en relatie met toepasbaarheid

Het is onzeker of er verschil is tussen lasmiditan en triptanen wat betreft ernstige bijwerkingen en staken ten gevolge van ongunstige effecten. Omdat beiden selectieve 5HT<sub>1</sub>-agonisten zijn, worden vergelijkbare bijwerkingen verwacht. Zo is het ook aannemelijk dat bij overmatig gebruik van lasmiditan MOH kan ontstaan (W/V in de SmPC). Aan de andere kant activeren triptanen i.t.t. lasmiditan vooral de 5HT<sub>1B</sub>- en 5HT<sub>1D</sub>-receptoren, waardoor vasoconstrictie kan optreden.

Duidelijk is dat er op enkele punten een verschil is in bijwerkingenprofiel tussen lasmiditan en triptanen. Volgens de SmPC kunnen deze verschillen voor individuele patiënten leiden tot mogelijke verschillen in *toepasbaarheid*:

- Lasmiditan geeft meer centrale bijwerkingen dan de triptanen. Daardoor heeft het een strenger rijvaardigheidsadvies: na inname van lasmiditan mogen patiënten tot ten minste 8 uur geen voertuig besturen. De hogere frequentie centrale bijwerkingen gecombineerd met het strengere rijvaardigheidsadvies betekent dat de toepassing van lasmiditan in de praktijk veelal beperkt zal zijn tot heftige aanvallen van migraine waarbij de triptan te laat is ingenomen of niet aanslaat, of tot aanvallen later op de dag als de patiënt toch in bed blijft liggen en wil slapen. In de NVN-scoping (oktober 2022) bevestigden neurologen dat patiënten na gebruik van lasmiditan meer én andere bijwerkingen hebben dan bij gebruik van triptanen: m.n. sedatie, duizeligheid en beïnvloeding van rijvaardigheid. Desondanks gaven deze neurologen aan dat lasmiditan ingezet kan worden bij alle migraineaanvallen als alternatief voor triptanen.
- Lasmiditan geeft in tegenstelling tot de triptanen geen risico van coronaire vasoconstrictie. In de EPAR en in diverse publicaties zoals in ICER wordt gesuggereerd dat lasmiditan mogelijk een therapeutisch voordeel heeft qua toepasbaarheid bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen. In de NVN-scoping vonden neurologen het echter niet nodig om lasmiditan specifiek aan te bevelen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of te positioneren als 'veilig' alternatief voor triptanen bij migrainepatiënten met cardiovasculaire aandoeningen. Het betrof immers maar een kleine groep patiënten. Op grond van hun bijna 30 jaar praktijkervaring met triptanen menen zij bovendien dat hard klinisch bewijs ontbreekt dat gebruik van triptanen na een cardiovasculair event écht gecontraïndiceerd is; zoals de SmPC's van triptanen wel aangeven. Dit is overeenkomstig het standpunt over triptanen in de huidige richtlijn.<sup>[2]</sup>

Op basis van bovenstaande is de conclusie dat er mogelijke verschillen zijn in *toepasbaarheid*, maar dat het tussen lasmiditan en triptanen gaat om relatieve verschillen in ongunstige effecten. Op groepsniveau zijn deze verschillen in ongunstige effecten niet bepalend voor de keuze van het middel door de arts. De keuze wordt bepaald door individuele factoren. *Overall* genomen zijn lasmiditan en triptanen min of meer vergelijkbaar, breed toepasbaar.

#### *Conclusie ongunstige effecten*

Er zijn voorsnog onvoldoende aanwijzingen dat er *overall* klinisch relevante verschillen in ongunstige effecten zijn tussen lasmiditan en triptanen, die ook doorslaggevend zijn bij de keuze van het middel op groepsniveau. Het verschil in toepasbaarheid is niet doorslaggevend voor een verschil op groepsniveau. De ongunstige effecten van lasmiditan komen in grote lijnen overeen met die van triptanen.

#### *Gebruiksgemak*

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van lasmiditan en triptanen luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van beide geneesmiddelen hetzelfde is.

#### *Ervaring*

Met triptanen bestaat een ruime ervaring. Met lasmiditan is deze beperkt.

**2.2.5** *Conclusie over klinisch relevant verschil in eigenschappen lasmiditan versus triptanen*

Zoals onder 2.2.2. aangegeven, heeft een indirecte vergelijking van placebogecontroleerde studies met lasmiditan en placebogecontroleerde studies met triptanen zijn beperkingen. Uit een indirecte vergelijking kunnen daarom alleen in grote lijnen conclusies worden getrokken. Hieruit komt naar voren dat er op groepsniveau geen klinisch relevante verschillen zijn in gunstige en ongunstige effecten.

Op individueel niveau zijn er wel argumenten voor een andere plaatsbepaling; zie onder 4.

Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen lasmiditan en de zeven triptanen in het GVS cluster 0N02CCAO V (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan).

**2.3** **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Lasmiditan (Rayvow®) is onderling vervangbaar met de zeven triptanen in het GVS cluster 0N02CCAO V (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan).

**2.4** **Standaarddosering**

De DDD's voor de triptanen zijn gebaseerd op de aanbevolen aanvangsdosis bij acute migraineaanvallen.

Er is door de World Health Organisation (WHO) geen DDD vastgesteld voor lasmiditan. De registratiehouder stelt een standaarddosering voor van 100 mg per dag. In de SmPC van Rayvow® is de aanbevolen aanvangsdosis bij acute migraineaanvallen 100 mg lasmiditan.

De standaarddosering van lasmiditan kan daarmee worden gesteld op 100 mg per aanval.

**2.5** **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Lasmiditan (Rayvow®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0N02CCAO V (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan).

### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Lasmiditan kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0N02CCAO V met triptanen almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan. De standaarddosering voor lasmiditan kan vastgesteld worden op 100 mg (per aanval).



## 4 Voorstel voor een FK-advies

### Huidig advies (triptanen):

Bij de behandeling van migraineaanvallen gaat op grond van de bijwerkingen, de voorkeur uit naar paracetamol in voldoende hoge dosering. Tweede keus middelen met een vergelijkbare werkzaamheid maar meer bijwerkingen zijn NSAID's (ibuprofen, naproxen) en derde keus orale triptanen (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan). Bij misselijkheid en braken kan zo nodig tegelijk met de pijnstiller een anti-emeticum (domperidon, metoclopramide) worden ingenomen. Bij twee of meer aanvallen per maand is profylaxe te overwegen.

### Nieuw advies:

Bij de behandeling van migraineaanvallen gaat op grond van de bijwerkingen, de voorkeur uit naar paracetamol in voldoende hoge dosering. Tweede keus middelen met een vergelijkbare werkzaamheid maar meer bijwerkingen zijn NSAID's (ibuprofen, naproxen) en derde keus orale triptanen (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan). **Lasmiditan is een alternatief voor triptanen bijv. na falen van 2-3 triptanen. Het heeft een vergelijkbaar effect maar meer centrale bijwerkingen dan triptanen en minder risico van vasoconstrictie.** Bij misselijkheid en braken kan zo nodig tegelijk met de pijnstiller een anti-emeticum (domperidon, metoclopramide) worden ingenomen. Bij twee of meer aanvallen per maand is profylaxe te overwegen.

### Toelichting:

ICER ziet een plaats voor lasmiditan bij onvoldoende effect van enkele pogingen met verschillende triptanen.<sup>[17]</sup>

Yang, 2021 en VanderPluym, 2020 zien een plaats na falen van triptanen en als alternatief bij patiënten met cardiovasculaire contra-indicaties voor triptanen. In Nederland achten neurologen echter geen absolute cardiovasculaire contra-indicaties aangetoond.

In de NVN-scoping (oktober 2022) gaven neurologen aan dat zij gezien de bijwerkingen verwachtten, dat patiënten de voorkeur zullen geven aan triptanen boven lasmiditan. Mogelijke overwegingen voor gebruik van lasmiditan:

1. voor patiënten die niet reageren op welk triptan dan ook.
2. bij heftige aanvallen waarbij de triptan te laat is ingenomen of niet aanslaat.
3. als de patiënt toch in bed blijft liggen en wil slapen.





## 5 Literatuur

1. NHG. NHG Standaard Hoofdpijn (Versie 5.0). 2021. Geraadpleegd op november 2022 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hoofdpijn>.
2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. 'Medicamenteuze behandeling migraine en MOH'. 2017. Geraadpleegd op november 2022 via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medicamenteuze\\_behandeling\\_migraine\\_en\\_moh/profylactische\\_behandeling\\_migraine.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_migraine_en_moh/profylactische_behandeling_migraine.html).
3. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018; 91: e2222-e32.
4. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019; 142: 1894-904.
5. Ashina M, Reuter U, Smith T, et al. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia* 2021; 41: 294-304.
6. Reuter U, Krege JH, Lombard L, et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia* 2022; 42: 20-30.
7. Zhou J, Luo G, Xu Y, et al. Safety Findings in Lasmiditan as a Novel Acute Treatment of Migraine in Chinese Patients: A Post Hoc Analysis of the Randomized Controlled Phase 3 CENTURION Trial. *Adv Ther* 2022; 39: 5229-43.
8. Sakai F, Takeshima T, Homma G, et al. Phase 2 randomized placebo-controlled study of lasmiditan for the acute treatment of migraine in Japanese patients. *Headache* 2021; 61: 755-65.
9. Takeshima T, Komori M, Tanji Y, et al. Efficacy of Lasmiditan Across Patient and Migraine Characteristics in Japanese Patients with Migraine: A Secondary Analysis of the MONONOFU Trial. *Adv Ther* 2022; 39: 5274-88.
10. Färkkilä M, Diener HC, Géraud G, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 405-13.
11. Brandes JL, Klise S, Krege JH, et al. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia* 2019; 39: 1343-57.
12. Brandes JL, Klise S, Krege JH, et al. Long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine: Final results of the GLADIATOR study. *Cephalalgia* 2020; 3.
13. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2021; 325: 2357-69.
14. Johnston KM, Powell L, Popoff E, et al. Rimegepant, Ubrogepant, and Lasmiditan in the Acute Treatment of Migraine Examining the Benefit-Risk Profile Using Number Needed to Treat/Harm. *Clin J Pain* 2022; 38: 680-5.
15. Loo LS, Ailani J, Schim J, et al. Efficacy and safety of lasmiditan in patients using concomitant migraine preventive medications: findings from SAMURAI and SPARTAN, two randomized phase 3 trials. *J Headache Pain* 2019; 20: 84.
16. EMA. EPAR lasmiditan. 2022. Geraadpleegd op oktober 2022 via <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rayvow-epar>.

- [public-assessment-report\\_en.pdf](#).
17. ICER. Acute Treatments for Migraine. Evidence Report. 2020. Geraadpleegd op november 2022 via <https://icer.org/assessment/acute-migraine-2020>.
  18. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2019; 40: 1026-44.
  19. Yang CP, Liang CS, Chang CM, et al. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2128544.
  20. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan--a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 1170-8.
  21. Schwarz EP. Nieuw geneesmiddel: lasmiditan bij migraineaanvallen. *Gebu.* 2022;56:96-100. Geraadpleegd op januari 2022 via <https://www.gebu.nl/artikel/nieuw-geneesmiddel-lasmiditan-bij-migraineaanvallen?full>.
  22. Tassorelli C, Bragg S, Krege JH, et al. Safety findings from CENTURION, a phase 3 consistency study of lasmiditan for the acute treatment of migraine. *J Headache Pain* 2021; 22: 132.
  23. EMA. SmPC lasmiditan. 2022. Geraadpleegd op december 2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rayvow-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rayvow-epar-product-information_nl.pdf).