

# 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)

Vom 16. Februar 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eptinezumab (Vyepti) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eptinezumab eingesetzt werden können.....</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Eptinezumab am 1. September 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Eptinezumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eptinezumab (Vyepti) gemäß Fachinformation**

Vyepti wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.02.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

#### **a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab

#### **b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe:

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

---

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Eptinezumab die Wirkstoffe Amitriptylin, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol und Topiramat, die Antikörper Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab sowie Clostridium botulinum Toxin Typ A für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen.
- zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Zur Prophylaxe der Migräne liegen drei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Erenumab (Beschluss vom 2. Mai 2019), Galcanezumab (Beschluss vom 19. September 2019) sowie Fremanezumab (Beschluss vom 7. November 2019) vor. Darüber hinaus liegt ein Beschluss zur Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für Erenumab (Beschluss vom 21. Oktober 2021) vor.
- Für Valproinsäure liegen Beschlüsse vom 20. März 2020 und 18. August 2022 zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist und keine Überlegenheit einer der genannten Wirkstoffe abgeleitet werden kann. Daher ist von den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen kein Wirkstoff explizit als Therapiestandard in der Migräneprophylaxe hervorzuheben. Auf Basis der aggregierten Evidenz sind in der Migräneprophylaxe entsprechend verschiedene Behandlungssituationen zu unterscheiden, sodass auf Basis der vorliegenden Therapieempfehlungen verschiedene Patientenpopulationen zu betrachten sind.

In Patientenpopulation a) sind unbehandelte sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten umfasst, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe grundsätzlich

infrage kommen. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz der Einsatz oder der Wechsel auf eine dieser Optionen sachgerecht: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A. Flunarizin ist laut Zulassung nur dann einzusetzen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne zugelassen und kommt darüber hinaus auch für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten infrage.

Vor dem Hintergrund der für Valproinsäure mit den Beschlüssen vom 20. März 2020 und 18. August 2022 erfolgten Überarbeitungen der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) kann Valproinsäure derzeit in der hier zu bewertenden Indikation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden.

Fremanezumab und Galcanezumab haben in der Patientengruppe a) keinen Zusatznutzen gezeigt.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Erenumab eine erneute Nutzenbewertung aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 Verfo vorgenommen. Für die Patientengruppe a) konnte Erenumab darin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Topiramamat zeigen. Daher wird Erenumab ebenfalls als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption für die Patientenpopulation a) angesehen. Die nun vorgenommene Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keinen Einfluss auf das Ergebnis des laufenden Verfahrens.

In der Gesamtschau werden für Patientinnen und Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

In Patientenpopulation b) ist für den Fall, dass erwachsene Patientinnen und Patienten auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, die angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit den zugelassenen Antikörpern Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab.

Mit Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab sind in den letzten Jahren weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde sowohl für Erenumab, als auch für Galcanezumab und Fremanezumab jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet. Zudem werden die Antikörper in der vorliegenden Therapiesituation als in der Versorgung etabliert angesehen. Auch unter Berücksichtigung der aggregierten Evidenz erscheint es für erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Clostridium botulinum

Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, insgesamt nicht länger angemessen, eine alleinige Behandlung mit BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Vielmehr entwickelte sich das Indikationsgebiet insofern weiter, als dass zum jetzigen Zeitpunkt eine Behandlung mit Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet wird.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eptinezumab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen

Für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pharmazeutische Unternehmer aufseiten der Intervention die Studie DELIVER und aufseiten von Fremanezumab die Studie FOCUS.

Die Studie DELIVER ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Eptinezumab gegenüber Placebo. Sie umfasst eine 4-wöchige Screeningphase, eine 24-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase und eine sich daran anschließende 48-wöchige Phase, in der alle Patientinnen und Patienten entweder 100 mg

oder 300 mg Eptinezumab erhielten. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer seit mindestens 12 Monaten dokumentierten chronischen oder episodischen Migräne sowie mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden prophylaktischen Medikationen in den letzten 10 Jahren: Propranolol/Metoprolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat, Candesartan, Valproat/Divalproex, Botulinumtoxin A/B. Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne mussten durchschnittlich  $\leq 14$  Kopfschmerztage innerhalb der Screeningphase gehabt haben, davon  $\geq 4$  Migränetage. Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne mussten durchschnittlich  $> 14$  Kopfschmerztage innerhalb der Screeningphase gehabt haben, davon  $\geq 8$  Migränetage. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen in der Anamnese sowie nicht kontrollierten und/oder unbehandelten psychiatrischen Erkrankungen wurden im Rahmen der klinischen Studien zu Eptinezumab nicht untersucht. Insgesamt wurden in der Studie DELIVER 892 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit 100 mg Eptinezumab (N = 299), 300 mg Eptinezumab (N = 294) oder Placebo (N = 299) zugeteilt. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Eptinezumab 100 mg alle 12 Wochen, wobei die Notwendigkeit einer Dosisescalation auf 300 mg innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsbeginn geprüft werden sollte. Da in der Studie DELIVER Patientinnen und Patienten ohne vorherige Dosisescalation direkt auf 300 mg Eptinezumab randomisiert wurden, ist dieser Behandlungsarm für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor auf  $\geq 2$  Wirkstoffe (Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Diese Teilpopulation umfasst 284 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 287 im Vergleichsarm. Diese vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studie FOCUS ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Fremanezumab gegenüber Placebo und war bereits Gegenstand der Nutzenbewertung von Fremanezumab. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screeningphase, eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase und eine sich daran anschließende 12-wöchige offene Phase, in der alle Patientinnen und Patienten Fremanezumab erhielten. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer seit mindestens 12 Monaten dokumentierten chronischen oder episodischen Migräne sowie mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden Wirkstoffklassen in den letzten 10 Jahren: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A, Valproinsäure. Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne mussten durchschnittlich  $\geq 6$  und  $\leq 14$  Kopfschmerztage innerhalb der Screeningphase gehabt haben, davon  $\geq 4$  Migränetage. Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne mussten durchschnittlich  $> 14$  Kopfschmerztage innerhalb der Screeningphase gehabt haben, davon  $\geq 8$  Migränetage. In der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase waren die Patientinnen und Patienten mit episodischer und chronischer Migräne in einem Verhältnis von 1:1:1 entweder einer monatlichen Fremanezumab-Gabe (N = 283), einer vierteljährlichen Fremanezumab-Gabe (N = 276) oder einer Placebo-Gabe (N = 279) zufällig zugeteilt. Die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe bestand für alle Patientinnen und Patienten der Studie aus einer Dosierung von 675 mg Fremanezumab. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nach Vorliegen einer episodischen oder einer chronischen Migräne. Die Fachinformation sieht für alle Patientinnen und Patienten entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor. Die Fremanezumab-Gabe bei Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne (insgesamt 3 Dosen à 225 mg) entspricht der Zulassung. Das bei Patientinnen und Patienten

mit chronischer Migräne verwendete Dosierungsschema von Fremanezumab (initiale Gabe von 675 mg gefolgt von 2 weiteren 225 mg-Gaben) weicht von der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung ab. Diese zwei Dosierungsschemata wurden (der Einschätzung der EMA folgend) in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Fremanezumab als angemessen erachtet. Die monatliche und die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe wurden als gleichwertig angesehen und zusammengefasst betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten heran, die zuvor auf  $\geq 2$  Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Betablocker (Propranolol oder Metoprolol), Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin. Die Teilpopulation umfasst 388 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 195 im Vergleichsarm. Diese vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

##### *Gesamtmortalität*

In den Studien DELIVER und FOCUS traten jeweils in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf.

#### **Morbidität**

##### *Symptomatik (Migränetage pro Monat)*

Sowohl in der Studie DELIVER als auch in der Studie FOCUS wurde ein Migränetag in Anlehnung an die ICHD-3-Kriterien definiert, weswegen von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Operationalisierungen in beiden Studien ausgegangen wird. Es wurden Responderanalysen für eine Reduktion der Migränetage um  $\geq 50\%$ , und  $\geq 75\%$  im Vergleich zur Baselinephase, gemittelt über den Behandlungszeitraum, sowohl für Eptinezumab als auch Fremanezumab jeweils gegenüber Placebo eingereicht. Sowohl eine Reduktion um  $\geq 50\%$  als auch um  $\geq 75\%$  der monatlichen Migränetage wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet.

Die Angaben wurden von den Patientinnen und Patienten in beiden Studien täglich in ihrem elektronischen Patiententagebuch erfasst. Da für die Studie FOCUS keine Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vorliegen, muss für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ in dieser Studie von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund ist ein adjustierter indirekter Vergleich für den vorliegenden Endpunkt nicht sachgerecht, da die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt sind. Der Endpunkt „Migränetage pro Monat“ wird aus diesem Grund nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

##### *Symptomatik (Kopfschmerztag pro Monat)*

Des Weiteren liegen Analysen aus den Studien DELIVER und FOCUS für Kopfschmerztag insgesamt, nicht aber differenziert nach Schwere oder Art des Kopfschmerzes, vor. Die Operationalisierung „Veränderung der Kopfschmerztag pro Monat“ im Vergleich zur Baselinephase gemittelt über den Behandlungszeitraum wird ergänzend dargestellt. Auswertungen zur Reduktion der Kopfschmerztag pro Monat um  $\geq 50\%$  oder  $\geq 75\%$  im Vergleich zur Baselinephase liegen nicht vor.

Auch für den vorliegenden Endpunkt wird analog zum Endpunkt „Migränetage pro Monat“ das Verzerrungspotenzial in der Studie FOCUS als hoch eingestuft, weswegen auch an dieser Stelle der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Eptinezumab und Fremanezumab nicht herangezogen wird.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien DELIVER und FOCUS patientenberichtet mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zum eigenen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die VAS des EQ-5D wird in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### *Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS mithilfe des Instruments Headache Impact Test-6 (HIT-6) erhoben. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung einer Patientin oder eines Patienten innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen (mit 6, 8, 10, 11 oder 13 Punkten) gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen hierbei einer stärker ausgeprägten Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) werden die Mittelwertdifferenzen herangezogen. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.

##### *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DELIVER und FOCUS mit dem Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQoL) erhoben, welcher den Einfluss der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen misst und sich aus drei Domänen zusammensetzt: Einschränkung der Rollenfunktion (RFR; 7 Items), Verhinderung der Rollenfunktion (RP; 4 Items) und Emotionale Verfassung (EF; 3 Items). Die RFR-Domäne fragt das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung von Alltagsaktivitäten, der Arbeit, im Umgang mit Familie und Freunden sowie hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit und der Energie ab. Die RP-Domäne gibt Auskunft über das Ausmaß der migränebedingten Einschränkung hinsichtlich der Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Alltagsaktivitäten sowie Arbeitsverrichtung. In der EF-Domäne wird der Einfluss der Migräne auf das psychische Befinden der Patientinnen und Patienten erfasst. Die Ausprägungen werden anhand einer Likert-Skala erhoben. Ein höherer Wert entspricht einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Es zeigt sich für die Domänen Einschränkung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Für die Domäne Verhinderung der Rollenfunktion zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Eptinezumab. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.

Damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

## **Nebenwirkungen**

### *SUE und Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab.

### Gesamtbewertung / Fazit

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegen für die Nutzenbewertung von Eptinezumab die Ergebnisse der Studien DELIVER (Eptinezumab vs. Placebo) und FOCUS (Fremanezumab vs. Placebo) sowie des adjustierten indirekten Vergleiches von Eptinezumab gegenüber Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Dieser adjustierte indirekte Vergleich ermöglicht vergleichende Aussagen für Eptinezumab gegenüber Fremanezumab über einen Zeitraum von 12 Wochen.

In der Kategorie der Mortalität sind im Rahmen beider Studien keine Ereignisse aufgetreten.

In der Endpunktkategorie Morbidität können die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Auch in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich sowohl im HIT-6 als auch in den Domänen „Einschränkung der Rollenfunktion“ sowie „Emotionale Verfassung“ des MSQoL kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Für die Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL liegt ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab vor.

In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich für Eptinezumab gegenüber Fremanezumab auf Basis des adjustierten Vergleiches keine Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für Eptinezumab gegenüber Fremanezumab im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs zu Woche 12 weder relevante positive noch negative Effekte. Ein Zusatznutzen von Eptinezumab für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, ist damit nicht belegt.

## **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Vyepti mit dem Wirkstoff Eptinezumab.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen
- b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

#### Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramate oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, nicht belegt.

#### Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Eptinezumab (Studie DELIVER) vs. Fremanezumab (Studie FOCUS) über den Brückenkomparator Placebo zu Woche 12 vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mortalität zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch in der Kategorie Morbidität zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eptinezumab und Fremanezumab. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Migränetage pro Monat“ können dabei nicht herangezogen werden, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts in der Studie FOCUS die methodischen Anforderungen hierfür nicht erfüllt sind. In der Kategorie der Lebensqualität ergibt sich in der Domäne „Verhinderung der Rollenfunktion“ des MSQoL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eptinezumab, welcher jedoch keine klinische Relevanz aufweist. In der Kategorie der Nebenwirkungen lassen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Vor- oder Nachteile ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich für Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fremanezumab keine Vor- oder Nachteile. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus der schriftlichen Stellungnahme unter Berücksichtigung

der in den vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation<sup>2</sup> hergeleiteten Patientenzahlen sowie auf aktuelle Quellen zur Prävalenz stützen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyepti (Wirkstoff: Eptinezumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eptinezumab sollte durch in der Therapie der Migräne erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Februar 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Flunarizin werden die Kosten für 6 Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin unabhängig vom Ansprechen auf maximal 6 Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen. Die Anfangsdosis Flunarizin beträgt laut Fachinformation für Patienten über 65 Jahren 5 mg einmal täglich und für Patienten unter 65 Jahren 10 mg einmal täglich. Die Anfangsdosis sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als zwei Monate) gegeben werden. Für die Erhaltungsdosis sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an 5 aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet; die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der Initialdosis 5 mg einmal täglich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag, während sich die Obergrenze der Spanne aus 10 mg täglich unter Berücksichtigung einer Erhaltungsdosis 5 Tage Flunarizin gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen berechnet. Die Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wiedereingesetzt werden. Für die Berechnung werden nur 6 Monate Therapiedauer herangezogen. Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

---

<sup>2</sup> Beschlüsse zu Erenumab vom 2. Mai 2019, geändert am 19. September 2019, und vom 21. Oktober 2021; Beschluss zu Galcanezumab vom 19. September 2019; Beschluss zu Fremanezumab vom 7. November 2019

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eptinezumab	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Amitriptylin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Flunarizin	bis zu 6 Monate	121-146	1	121-146
Metoprolol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Propranolol	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Topiramamat	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Erenumab	kontinuierlich, 1 x alle 28Tage	13	1	13
Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>3</sup>	kontinuierlich, alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Patientenpopulation b)				
Erenumab	kontinuierlich, 1 x alle 28Tage	13	1	13
Fremanezumab	kontinuierlich, 1 x monatlich oder alle 3 Monate	4-12	1	4-12
Galcanezumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12

### Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

---

3 Entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Eptinezumab	100 mg - 300 mg	100 mg - 300 mg	1 x 100 mg - 3 x 100 mg	4,3	4,3 x 100 mg - 12,9 x 100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Patientenpopulation a)					
Amitriptylin	25 mg - 75 mg	25 mg - 75 mg	1 x 25 mg - 1 x 75 mg	365	365 x 25 mg - 365 x 75 mg
Flunarizin	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 x 5 mg - 1 x 10 mg	121-146	121 x 5 mg - 146 x 10 mg
Metoprolol	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	100 mg - 200 mg	365	365 x 100 mg - 365 x 200 mg
Propranolol	40 mg	80 mg - 120 mg	2 x 40 mg - 3 x 40 mg	365	730 x 40 mg - 1095 x 40 mg
Topiramat	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Clostridium botulinum Toxin Typ A <sup>2</sup>	155 - 195 Einheiten	155 - 195 Einheiten	2 x 100 Einheiten	4,3	8,6 x 100 Einheiten
Erenumab	70 mg - 140 mg	70 mg - 140 mg	1 x 70 mg - 1 x 140 mg	13	13 x 70 mg - 13 x 140 mg
Patientenpopulation b)					
Erenumab	70 mg - 140 mg	70 mg - 140 mg	1 x 70 mg - 1 x 140 mg	13	13 x 70 mg - 13 x 140 mg
Fremanezumab	225 mg	225 mg	1 x 225 mg	12	12 x 225 mg
	oder				
	675 mg	675 mg	3 x 225 mg	4	12 x 225 mg
Galcanezumab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	12	12 x 120 mg

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Eptinezumab	1 IFK	1 392,65 €	2,00 €	131,11 €	1 259,54 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Patientenpopulation a)</b>					
Amitriptylin 25 mg <sup>4</sup>	100 FTA	18,56 €	2,00 €	0,58 €	15,98 €
Amitriptylin 75 mg <sup>4</sup>	100 FTA	29,70 €	2,00 €	1,46 €	26,24 €
Flunarizin 5 mg <sup>4</sup>	100 HKP	32,78 €	2,00 €	1,70 €	29,08 €
Flunarizin 5 mg <sup>4</sup>	50 HKP	22,66 €	2,00 €	0,90 €	19,76 €
Flunarizin 10 mg <sup>4</sup>	100 HKP	52,62 €	2,00 €	3,27 €	47,35 €
Flunarizin 10 mg <sup>4</sup>	50 HKP	33,37 €	2,00 €	1,75 €	29,62 €
Metoprolol 100 mg <sup>4</sup>	100 TAB	14,07 €	2,00 €	0,22 €	11,85 €
Metoprolol 200 mg <sup>4</sup>	100 RET	19,47 €	2,00 €	0,65 €	16,82 €
Propranolol <sup>4</sup>	100 TAB	19,46 €	2,00 €	0,65 €	16,81 €
Topiramal <sup>4</sup>	200 FTA	83,63 €	2,00 €	5,72 €	75,91 €
Clostridium botulinum Toxin Typ A	3 x 100 Einheiten PIJ	1 300,67 €	2,00 €	122,38 €	1 176,29 €
Erenumab 70mg	3 ILO	913,28 €	2,00 €	35,67 €	875,61 €
Erenumab 140 mg	3 ILO	913,28 €	2,00 €	35,67 €	875,61 €
<b>Patientenpopulation b)</b>					
Erenumab 70mg	3 ILO	913,28 €	2,00 €	35,67 €	875,61 €
Erenumab 140 mg	3 ILO	913,28 €	2,00 €	35,67 €	875,61 €
Fremanezumab	3 ILO	1 312,25 €	2,00 €	51,45 €	1.258,80 €
Galcanezumab	3 ILO	1 465,34 €	2,00 €	138,01 €	1 325,33 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Eptinezumab eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eptinezumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. August 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Eptinezumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken