

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) und
Lasmiditan (Migräne Akutbehandlung)

Vom 5. Oktober 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lasmiditan (Rayvow) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	6
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	6
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4	Therapiekosten	7
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	14

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 Lasmiditan (Rayvow) am 1. März 2022 gewesen. Vorliegend hat der G-BA mit Beschluss vom 5. Januar 2023 lediglich die Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 VerfO bis zum 17. April 2023 ausgesetzt, sofern das Arzneimittel innerhalb der Aussetzungsfrist in Verkehr gebracht wird. Die zeitlich befristete Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach 5. Kapitel § 11 VerfO lässt die an den maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 VerfO anknüpfenden Rechtswirkungen unberührt. 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 17. April 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (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 Lasmiditan 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lasmiditan 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 Lasmiditan (Rayvow) gemäß Fachinformation

RAYVOW® ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.10.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lasmiditan:

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

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

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. Eine Zulassung für die Behandlung von akuten Migräneanfällen besitzen neben Lasmiditan die Triptane (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan), einige nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR: Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibuprofen) sowie Paracetamol, Phenazon und Ergotamin. Coffein kommt in Paracetamol-Kombinationspräparaten zum Einsatz. Metoclopramid (als Monopräparat) ist bei Übelkeit und Erbrechen im akuten Migräneanfall zugelassen und kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage. Darüber hinaus ist Rimegepant in der EU zugelassen, jedoch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

zu 2. Für die Akutbehandlung der Migräne ist eine nichtmedikamentöse Behandlung nicht angezeigt.

zu 3. Für die Akutbehandlung der Migräne liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

Gemäß Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie sind Migränemittel-Kombinationen von der Verordnung ausgeschlossen (Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Nr. 36).

Darüber hinaus liegt ein Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Lasmiditan über die Ausnahme von der Festbetragsgruppenbildung „Selektive Serotonin-5HT1-Agonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 vom 17. November 2022 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.

Es ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu den Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abwesenheit direkt vergleichender Studien insgesamt limitiert ist. Daher ist von den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen kein Wirkstoff explizit als Therapiestandard in der Akutbehandlung der Migräne hervorzuheben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie kann die in Leitlinien und Reviews angeführte Kombination von Sumatriptan plus Naproxen nicht berücksichtigt werden, da für Naproxen keine Zulassung im Anwendungsgebiet vorliegt. Für Paracetamol, Phenazon und Ergotamin liegt keine ausreichende Evidenz vor.

Die Wirksamkeit insbesondere der Wirkstoffe aus den Wirkstoffklassen der NSAR sowie der Triptane bei der Akutbehandlung von Migräneattacken ist durch placebokontrollierte Studien hinreichend bestätigt. Beide Wirkstoffklassen sind seit vielen Jahren in der Versorgung von Migränepatientinnen und -patienten etabliert und haben sich bei der Akutbehandlung von Migräneattacken bewährt. Unter Berücksichtigung der langjährigen klinischen Erfahrung haben sich trotz limitierter direkt-vergleichender Evidenz zwischen NSAR und Triptanen abweichende Therapieempfehlungen für beide Wirkstoffklassen herausgebildet. Auch unter Berücksichtigung der kürzlich aktualisierten AWMF-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ vom 18. Oktober 2022 lässt sich für die NSAR eine Empfehlung insbesondere für leichte bis mittelstarke Migräneattacken und für die Triptane eine Empfehlung insbesondere für starke Migräneattacken sowie bei Nichtansprechen auf NSAR und andere Analgetika ableiten.

Auf Basis der Evidenz und der Empfehlungen kann nicht davon ausgegangen werden, dass NSAR und Triptane für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichermaßen zweckmäßig sind. Vielmehr sind bei der Therapieauswahl Kriterien wie die Schwere des Anfalls, die Vorbehandlung sowie ggf. bestehende Begleiterkrankungen zu berücksichtigen.

In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lasmiditan eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) zu bestimmen.

Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens ist diskutiert worden, inwiefern Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen als gesonderte Patientengruppe im Rahmen der Nutzenbewertung zu adressieren seien. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Informationen ist davon auszugehen, dass es sich hierbei lediglich um einen geringen Anteil von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt (Schätzungen liegen im einstelligen Prozentbereich). Vor diesem Hintergrund wird keine gesonderte Patientenpopulation mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation oder Triptan-Versagen definiert.

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 Lasmiditan wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen, ist der Zusatznutzen von Lasmiditan nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei den im Dossier vorgelegten Studien LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION) handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, welche Lasmiditan gegenüber Placebo bei der Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura vergleichen. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rayvow mit dem Wirkstoff Lasmiditan.

Lasmiditan wird angewendet zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken bei Erwachsenen mit Migräne mit oder ohne Aura.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTS LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION) vor, in denen Lasmiditan jeweils gegenüber Placebo verglichen wurde. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier werden diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Ein Zusatznutzen von Lasmiditan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer mit dem Dossier vorgelegte Patientenzahl stellt eine Unterschätzung dar, da die für die Herleitung der Patientenzahl herangezogene Prävalenz der Migräne ausschließlich auf Krankenkassendaten beruht. Grundsätzlich kommen auch Patientinnen und Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura für eine Behandlung mit Lasmiditan infrage, welche bislang apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Akutbehandlung von Migräneattacken eingenommen haben und sich bezüglich ihrer Migräne (noch) nicht in ärztlicher Behandlung befinden. Daher sind nicht alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation hinreichend erfasst.

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 Rayvow (Wirkstoff: Lasmiditan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rayvow-epar-medicine-overview_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2023).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Diese sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ein Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V liegt nicht vor. Somit ist eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate im Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten sind in Abhängigkeit der Attackenhäufigkeit patientenindividuell unterschiedlich. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit werden die Kosten für eine exemplarische Spanne von 1 bis 60 Migräneattacken pro Jahr berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lasmiditan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)				
Almotriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Eletriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Frovatriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Naratriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Rizatriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Sumatriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60
Zolmitriptan	1-2 x pro Migräneattacke	1 – 60	1	1 – 60

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lasmiditan	100 mg	100 – 200 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg	1 – 60	1 x 100 mg – 120 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)					
Almotriptan	12,5 mg	12,5 – 25 mg	1 x 12,5 mg – 2 x 12,5 mg	1 – 60	1 x 12,5 mg – 120 x 12,5 mg
Eletriptan	40 mg	40 – 80 mg	1 x 40 mg – 2 x 40 mg	1 – 60	1 x 40 mg – 120 x 40 mg
Frovatriptan	2,5 mg	2,5 – 5 mg	1 x 2,5 mg – 2 x 2,5 mg	1 – 60	1 x 2,5 mg – 120 x 2,5 mg
Naratriptan	2,5 mg	2,5 – 5 mg	1 x 2,5 mg – 2 x 2,5 mg	1 – 60	1 x 2,5 mg – 120 x 2,5 mg
Rizatriptan	10 mg	10 – 20 mg	1 x 10 mg – 2 x 10 mg	1 – 60	1 x 10 mg – 120 x 10 mg
Sumatriptan	50 mg – 100 mg	50 – 200 mg	1 x 50 mg – 2 x 100 mg	1 – 60	1 x 50 mg – 120 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zolmitriptan	2,5 mg – 5 mg	2,5 – 10 mg	1 x 2,5 mg – 2 x 5 mg	1 – 60	1 x 2,5 mg – 120 x 5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lasmiditan 100 mg	2 FTA	47,98 €	2,00 €	3,48 €	42,50 €
Lasmiditan 100 mg	6 FTA	121,32 €	2,00 €	10,44 €	108,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Almotriptan 12,5 mg ²	14 FTA	33,68 €	2,00 €	1,77 €	29,91 €
Eletriptan 40 mg ²	6 FTA	21,79 €	2,00 €	0,83 €	18,96 €
Eletriptan 40 mg ²	12 FTA	31,02 €	2,00 €	1,56 €	27,46 €
Frovatriptan 2,5 mg ²	3 FTA	16,80 €	2,00 €	0,43 €	14,37 €
Frovatriptan 2,5 mg ²	12 FTA	30,74 €	2,00 €	1,54 €	27,20 €
Naratriptan 2,5 mg ²	2 FTA	15,09 €	2,00 €	0,30 €	12,79 €
Naratriptan 2,5 mg ²	12 FTA	30,74 €	2,00 €	1,54 €	27,20 €
Rizatriptan 10 mg ²	3 TAB	16,89 €	2,00 €	0,44 €	14,45 €
Rizatriptan 10 mg ²	18 TAB	39,87 €	2,00 €	2,26 €	35,61 €
Sumatriptan 50 mg ²	2 TAB	14,82 €	2,00 €	0,28 €	12,54 €
Sumatriptan 100 mg ²	12 FTA	31,31 €	2,00 €	1,58 €	27,73 €
Zolmitriptan 2,5 mg ²	2 SMT	14,90 €	2,00 €	0,28 €	12,62 €
Zolmitriptan 5 mg ²	12 SMT	31,56 €	2,00 €	1,60 €	27,96 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette; TAB = Tabletten; SMT = Schmelztabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. September 2023

² Festbetrag

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 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche

Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 17. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lasmiditan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. April 2023 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 Lasmiditan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 28. August 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 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. September 2023 19. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken