

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atogepant gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atogepant

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin (wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne ^b) oder Erenumab
2	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen ^c : Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage. c. Die Behandlung mit Biologika kann in Fragestellung 2 im Rahmen einer klinischen Studie dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Fragestellung 1) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. In den Fällen, in denen die Wirkstoffe aus Fragestellung 1 für Patientinnen und Patienten nicht geeignet sind, ist dies zu dokumentieren und zu begründen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für Fragestellung 2 wählt der pU für einen indirekten Vergleich aus den 3 dargestellten Optionen die beiden Wirkstoffe Erenumab und Fremanezumab als Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Wochen herangezogen.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt

Für Fragestellung 2 wurde übereinstimmend mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt für Fragestellung 2 daher adjustierte indirekte Vergleiche für die Bewertung von Atogepant gegenüber Erenumab bzw. Fremanezumab über den Brückenkompator Placebo vor. Dafür identifiziert er aufseiten der Intervention die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS und aufseiten von Erenumab bzw. Fremanezumab die Studien LIBERTY bzw. FOCUS. Für die vorliegende Bewertung sind primär Analysen zum indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab unter Berücksichtigung aller 5 Studien zu episodischer und /oder chronischer Migräne relevant. Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse zudem Auswertungen zum indirekten Vergleich von Atogepant mit Erenumab betrachtet. Hierfür werden lediglich die Studien berücksichtigt, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen wurden. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für den indirekten Vergleich von

Atogepant gegenüber Erenumab bzw. Fremanezumab neben den 5 vom pU identifizierten Studien keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool und Studiendesign

Studien mit Atogepant (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS)

Studie ELEVATE

Die Studie ELEVATE ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Atogepant mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screening-/Baselinephase, eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren eingeschlossen, die seit mindestens 12 Monaten unter Migräne litten. Die Patientinnen und Patienten mussten in den 3 Monaten vor Studieneinschluss sowie in der Screening-/Baselinephase 4 bis 14 Migränetage pro Monat aufweisen.

Einschlusskriterium war auch ein dokumentiertes Therapieversagen von 2 bis 4 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus: Betablocker (Propranolol / Metoprolol / Atenolol / Bisoprolol / Timolol / Nadolol), Antikonvulsiva (Topiramat), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Valproat / Divalproex, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin / Nortriptylin), Venlafaxin / Desvenlafaxin, Lisinopril, Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Produkte mit nationaler Zulassung (z. B. Oxeteron oder Pizotifen). Darunter musste ≥ 1 Therapieversagen aufgrund unzureichender Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Betablockern (Propranolol / Metoprolol), Topiramat, Flunarizin oder Amitriptylin vorliegen. Nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Medikamentenübergebrauch innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn und während der Screening-/Baselinephase.

Insgesamt wurden in der Studie ELEVATE 315 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit 60 mg Atogepant (N = 157) oder Placebo (N = 158) zugeteilt.

Die Behandlung mit Atogepant erfolgte entsprechend der Fachinformation 1-mal täglich durch orale Gabe. Zusätzlich war im Studienverlauf die Behandlung von akuten Migräneattacken mit medikamentösen oder nicht pharmakologischen Interventionen möglich.

Primärer Endpunkt der Studie waren die Migränetage / Monat operationalisiert als Veränderung der Anzahl monatlicher Migränetage über 12 Wochen gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation von 126 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 129 im Vergleichsarm vor, die zuvor auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe mit

unterschiedlichem Wirkmechanismus nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für die eine Kontraindikation vorlag: Betablocker (Metoprolol / Propranolol), Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat oder Valproinsäure. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Studie ADVANCE

Die Studie ADVANCE ist eine 4-armige, doppelblinde RCT zum Vergleich von Atogepant in 3 verschiedenen Dosierungen und Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screening-/Baselinephase, eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Wie in der Studie ELEVATE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren eingeschlossen, die seit mindestens 12 Monaten unter Migräne litten. Die Patientinnen und Patienten mussten in den 3 Monaten vor Studieneinschluss 4 bis 14 Migränetage/Monat gehabt haben.

Im Unterschied zur Studie ELEVATE wurden Erwachsene mit und ohne vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxe eingeschlossen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, bei denen > 4 medikamentöse Therapien zur Migräneprophylaxe fehlgeschlagen waren, davon 2 mit unterschiedlichem Wirkmechanismus bei folgenden Wirkstoffen: Betablocker (Propranolol / Metoprolol / Bisoprolol / Atenolol / Nadolol / Timolol), Antikonvulsiva (Topiramat), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Valproat / Divalproex, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin / Nortriptylin), Venlafaxin, Lisinopril, Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), lokal zugelassene Arzneimittel (z. B. Oxeteron oder Pizotifen). Außerdem war eine Studienteilnahme nicht möglich für Patientinnen und Patienten mit einem Medikamentenübergebrauch innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn oder während der Screening-/Baselinephase.

Insgesamt wurden 910 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Atogepant 10 mg (N = 222), Atogepant 30 mg (N = 230), Atogepant 60 mg (N = 235) oder Placebo (N = 223) zugewiesen.

Atogepant wurde im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation 1-mal täglich in einer Dosierung von 60 mg oral verabreicht. Im Studienverlauf durften die Patientinnen und Patienten zusätzlich Medikamente zur Behandlung einer akuten Migräneattacke einnehmen. Nicht erlaubt waren dagegen nicht pharmakologische Interventionen wie z. B. Akupunktur oder nicht invasive Neuromodulationsgeräte.

Primärer Endpunkt der Studie waren die Migränetage / Monat operationalisiert als Veränderung der Anzahl monatlicher Migränetage über 12 Wochen gegenüber Baseline.

Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Endpunkte zu UEs.

Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation von 27 Patientinnen und Patienten im relevanten Atogepant-Behandlungsarm (60 mg) und 18 Patientinnen und Patienten im Placeboarm vor, die zuvor auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für die eine Kontraindikation vorlag: Betablocker (Metoprolol / Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Valproinsäure. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Studie PROGRESS

Bei der Studie PROGRESS handelt es sich um eine 3-armige, doppelblinde, RCT mit einer 4-wöchigen Screening-/Baselinephase, einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase und einer 4-wöchigen Nachbeobachtungsphase zum Vergleich von Atogepant in 2 verschiedenen Dosierungsregimen und Placebo. Im Unterschied zu den Studien ELEVATE und ADVANCE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer mindestens 1-jährigen Vorgeschichte von chronischer Migräne eingeschlossen. Für eine Studienteilnahme waren im Mittel 15 Kopfschmerztag / Monat in den vergangenen 3 Monaten nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes erforderlich. Zudem musste während der 4-wöchigen Screening-/Baselinephase an 15 oder mehr Tagen Kopfschmerz im elektronischen Tagebuch erfasst sein, davon mindestens 8 Migränetage.

Erwachsene im Alter von 18 bis 80 Jahren mit und ohne vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxe konnten an der Studie teilnehmen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, bei denen >4 medikamentöse Therapien zur Migräneprophylaxe fehlgeschlagen waren, davon 2 mit unterschiedlichen Wirkmechanismen aus folgenden Wirkstoffen: Betablocker (Propranolol / Metoprolol / Bisoprolol / Atenolol / Nadolol / Timolol), Antikonvulsiva (Topiramat), Calciumkanalblocker (Flunarizin / Lomerizine / Verapamil), Valproat / Divalproex, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin / Nortriptylin), Venlafaxin / Desvenlafaxin, Lisinopril, Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), lokal zugelassene Arzneimittel (z. B. Oxeteron oder Pizotifen). Die Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten mit 1 Medikament mit nachgewiesener migräneprophylaktischer Wirkung war im Gegensatz zu den Studien ELEVATE und ADVANCE erlaubt, der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer solchen Begleittherapie war jedoch auf ca. 15 % begrenzt. Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch konnten im Gegensatz zu den Studien ELEVATE und ADVANCE in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden 778 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Atogepant 30 mg 2-mal täglich (N = 257), Atogepant 60 mg 1-mal täglich (N = 262) oder Placebo 2-mal täglich (N = 259) zugewiesen.

Atogepant wurde im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation 1-mal täglich in einer Dosierung von 60 mg oral verabreicht. Im Studienverlauf war die medikamentöse Behandlung von akuten Migräneattacken möglich.

Primärer Endpunkt der Studie waren die Migränetage / Monat, operationalisiert als Veränderung der Anzahl monatlicher Migränetage über 12 Wochen gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Endpunkte zu UEs.

Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation von 64 Patientinnen und Patienten im relevanten Atogepant-Behandlungsarm und 56 im Vergleichsarm vor, die zuvor auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder für die eine Kontraindikation vorlag: Betablocker (Metoprolol / Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin A oder Valproinsäure. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Studie LIBERTY (Studie mit Erenumab)

Bei der Studie LIBERTY handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Erenumab mit Placebo über 12 Wochen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen. Die Studie wurde bereits in der Dossierbewertung A18-71 ausführlich beschrieben.

In die Studie LIBERTY wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter Migräne eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 3 Monate durchschnittlich 4 bis 14 Migränetage/Monat und ein Therapieversagen unter 2 bis 4 vorangegangenen medikamentösen Migräneprophylaxen gehabt haben. Zusätzlich war ein fehlendes Ansprechen auf eine Therapie mit Valproinsäure oder eine Nichteignung für eine solche Therapie Voraussetzung für den Studieneinschluss. Nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Medikamentenübergebrauch innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn und während der Screening-/Baselinephase.

Insgesamt wurden 246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Erenumab (N = 121) oder Placebo (N = 125) zugeteilt.

Die Gabe von 140 mg Erenumab bzw. Placebo erfolgte alle 4 Wochen subkutan durch das Studienpersonal im Rahmen geplanter Visiten. Zusätzlich war während der Studie die Akutbehandlung von Migräneattacken mit pharmakologischen oder nicht pharmakologischen Interventionen erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie waren die Migränetage / Monat, operationalisiert als Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ zu Woche 12. Sekundäre relevante Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität und Endpunkte zu UEs.

Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation von 88 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 105 im Vergleichsarm vor, die zuvor auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Betablocker (Propranolol / Metoprolol), Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin. Zur Teilpopulation zählen auch diejenigen Patientinnen und Patienten, die nur auf 1 dieser Wirkstoffe unzureichend angesprochen haben und für einen Weiteren mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eine Kontraindikation aufwiesen. Zudem schließt der pU in die Teilpopulation nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Valproinsäure ein, für die Valproinsäure die zeitlich letzte Therapie vor Studieneinschluss war. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Studie FOCUS (Studie mit Fremanezumab)

Die Studie FOCUS ist eine 3-armige, doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Fremanezumab in 2 verschiedenen Dosierungsregimen und Placebo. Die Studie wurde bereits in der Dossierbewertung A19-44 und dem dazugehörigen Addendum A19-82 ausführlich beschrieben. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer oder episodischer Migräne eingeschlossen. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screening-/Baselinephase, eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase und eine sich daran anschließende 12-wöchige offene Phase, in der alle Patientinnen und Patienten Fremanezumab erhielten.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter chronischer oder episodischer Migräne eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne mussten durchschnittlich ≥ 6 und ≤ 14 Kopfschmerztagen innerhalb der Screening-/Baselinephase gehabt haben, davon ≥ 4 Migränetage. Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne mussten durchschnittlich > 14 Kopfschmerztagen innerhalb der Screening-/Baselinephase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Patientinnen und Patienten, die in der Screening-/Baselinephase eine prophylaktische Migränetherapie erhielten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Es wurden Erwachsene mit Therapieversagen auf 2 bis 4 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus in den letzten 10 Jahren eingeschlossen: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A, Valproinsäure.

In der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase waren die insgesamt 838 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.

Für die vorliegende Bewertung werden die monatliche und die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe als gleichwertig angesehen und zusammengefasst betrachtet. Bei der monatlichen Gabe unterschied sich das Dosierungsregime je nachdem, ob bei den Patientinnen und Patienten eine episodische oder eine chronische Migräne vorlag und entsprach dabei nur teilweise den Vorgaben der Fachinformation (initial höhere Dosierung bei chronischer Migräne). Laut Europäischer Arzneimittel-Agentur werden die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne initial erhöhter Anfangsdosis bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation jedoch als vergleichbar eingeschätzt. In der Studie war zusätzlich die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken bei Bedarf erlaubt. Es wird davon ausgegangen, dass der Einsatz von nicht medikamentösen Verfahren grundsätzlich möglich war.

Primärer Endpunkt der Studie waren die Migränetage / Monat, operationalisiert als Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Der pU zieht die Ergebnisse einer Teilpopulation von 388 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 195 im Vergleichsarm heran, die zuvor auf ≥ 2 Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Betablocker (Propranolol oder Metoprolol), Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die 5 Studien ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS, LIBERTY und FOCUS weisen ein ähnliches Studiendesign auf. Die Patientenpopulationen der vorgelegten Studien weisen Unterschiede auf, welche hauptsächlich aus dem Unterschied des zugrunde liegenden Krankheitscharakteristikums Migränetyp (episodische bzw. chronische Migräne) und damit assoziierten Merkmalen resultieren. Insgesamt stellen diese Unterschiede jedoch nicht die

hinreichende Ähnlichkeit der Studien und damit die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo unter Berücksichtigung aller 5 Studien infrage.

Um die Unsicherheit durch die beschriebenen Unterschiede zu adressieren, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung neben den Auswertungen zum indirekten Vergleich über alle 5 Studien zusätzlich Auswertungen zum indirekten Vergleich betrachtet, in denen lediglich die Studien berücksichtigt werden, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen wurden (Studien ELEVATE und ADVANCE auf Interventions- und Studie LIBERTY auf Vergleichsseite).

Vom pU vorgelegte Analysen

Der pU führt für die 2 von ihm gewählten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils einen separaten indirekten Vergleich durch und zieht diese Analysen als Hauptanalysen für seine Bewertung heran. Für den adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant mit Erenumab berücksichtigt der pU dabei auf Interventionsseite ausschließlich die Studie ELEVATE. Für den adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant mit Fremanezumab argumentiert der pU, dass aufgrund des Einschlusses von Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichem Migränetyp (episodischer und chronischer Migräne) in die Studie FOCUS auf der Vergleichsseite eine Annäherung der Ähnlichkeit der Studien auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs möglich sei, wenn man zusätzlich zur relevanten Teilpopulation der Studie ELEVATE auf Interventionsseite auch die relevanten Teilpopulationen der Studien ADVANCE und PROGRESS berücksichtigt.

Von einer gemeinsamen Betrachtung der Studien zu den beiden auf der Vergleichsseite gewählten Komparatoren Erenumab und Fremanezumab in einem gemeinsamen indirekten Vergleich sieht der pU ab, da die entsprechenden Studien aus seiner Sicht - insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne - nicht hinreichend ähnlich sind. Einen indirekten Vergleich unter Berücksichtigung aller 5 Studien auf Interventions- und Vergleichsseite stellt der pU aus diesem Grund ausschließlich ergänzend in Anhang 4-G zu Modul 4 A des Dossiers dar. Angesichts dessen, dass der pU in seinem indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab auf der Interventionsseite jedoch Studien zu den unterschiedlichen Migränetypen zusammenfasst, bleibt unklar, warum er eine solche Zusammenfassung nicht auch auf der Vergleichsseite vornimmt.

Methodik zur Durchführung des indirekten Vergleichs

Der pU beschreibt, dass zur Durchführung der adjustierten indirekten Vergleiche der methodische Ansatz von Bucher eingesetzt wurde. Für eine metaanalytische Zusammenfassung von Studienergebnissen auf Interventions- oder Vergleichsseite wählt der pU ein Modell mit festem Effekt unter Verwendung des Verfahrens mit inverser Varianz. Die

Wahl des Modells mit festem Effekt auf Atogepant-Seite begründet der pU mit einer hinreichenden Ähnlichkeit der 3 Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS.

Auch wenn insgesamt die Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien nicht infrage gestellt wird, weisen die herangezogenen relevanten Teilpopulationen dennoch Unterschiede hinsichtlich des zugrunde liegenden Krankheitscharakteristikums Migränetyp (episodische bzw. chronische Migräne) und damit assoziierter weiterer Krankheitsmerkmale auf. Daher wäre die Durchführung des indirekten Vergleichs mit einem Verfahren, das zufällige Effekte berücksichtigt, adäquat.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 5 Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik (Migränetage/Monat) wird für die Studien ELEVATE, ADVANCE, LIBERTY und FOCUS jeweils als hoch bewertet, da jeweils keine ausreichenden Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vorliegen. Für die Ergebnisse der Studien ADVANCE und LIBERTY stellt zudem der hohe Anteil unberücksichtigter Patientinnen und Patienten bzw. der unbekannte Anteil mittels Non-Responder-Imputation ersetzter Werte in den Auswertungen zu diesem Endpunkt jeweils einen weiteren verzerrenden Aspekt dar.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus den Studien ELEVATE und PROGRESS jeweils als hoch eingestuft. Bei den übrigen Studien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den übrigen Endpunkten wird für alle Studien jeweils als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

In der vorliegenden Datensituation wäre für die Durchführung eines indirekten Vergleichs wie zuvor beschrieben ein Verfahren, das zufällige Effekte berücksichtigt, adäquat. Dies ist darin begründet, dass die 3 Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS auf Interventionsseite Unterschiede hinsichtlich des zugrunde liegenden Krankheitscharakteristikums Migränetyp (episodische bzw. chronische Migräne) und damit assoziierter weiterer Krankheitsmerkmale aufweisen. Der pU wählt im Rahmen seines indirekten Vergleichs für die metaanalytische Zusammenfassung der 3 Studien auf Atogepant-Seite ein Modell mit festem Effekt. Da sich in den vom pU vorgelegten Analysen zum indirekten Vergleich aber selbst unter Verwendung eines solchen Modells für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt zeigt (für die Feststellung der Relevanz über die SMD muss das zugehörige Konfidenzintervall vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$ liegen), bleibt das

Vorgehen des pU in der vorliegenden Datensituation ohne Konsequenz für das Fazit der Nutzenbewertung.

Eine Analyse zum indirekten Vergleich unter Berücksichtigung aller Studien auf der Interventionsseite legt der pU ausschließlich für die Endpunkte allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (erhoben mittels HIT-6), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels MSQoL) und Abbruch wegen UEs vor. Aus den Ergebnissen zu diesen Endpunkten lässt sich ableiten, dass auch bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs mit einem Verfahren, das zufällige Effekte berücksichtigt, kein statistisch signifikanter und relevanter Effekt zu erwarten ist.

Auch in den Sensitivitätsanalysen, in denen ausschließlich Studien zu Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne berücksichtigt werden, zeigt sich im indirekten Vergleich für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt.

Insgesamt ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Atogepant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 2 nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Atogepant.

Tabelle 3: Atogepant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin (wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne ^b) oder Erenumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen ^c : Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A	Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert. b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage. c. Die Behandlung mit Biologika kann in Fragestellung 2 im Rahmen einer klinischen Studie dann infrage kommen, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Fragestellung 1) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. In den Fällen, in denen die Wirkstoffe aus Fragestellung 1 für Patientinnen und Patienten nicht geeignet sind, ist dies zu dokumentieren und zu begründen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.