

Atogepant (Migräneprophylaxe)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-38

Version: 1.0

Stand: 28.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2021

DOI: 10.60584/A25-38

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Atogepant (Migräneprophylaxe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.02.2025

Interne Projektnummer

A25-38

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-38>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atogepant (Migräneprophylaxe); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-38>.

Schlagwörter

Atogepant, Migräne, Nutzenbewertung, NCT04740827, NCT03777059, NCT03855137, NCT03096834, NCT03308968

Keywords

Atogepant, Migraine Disorders, Benefit Assessment, NCT04740827, NCT03777059, NCT03855137, NCT03096834, NCT03308968

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas Henze

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der MigräneLiga e. V. Deutschland für die Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die MigräneLiga e. V. Deutschland waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Simon Bogner
- Charlotte Guddat
- Kirsten Janke
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Dorothea Sow
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Atogepant wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der

gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.19
I 3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.....	I.21
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.21
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.21
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.21
I 4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt	I.22
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.22
I 4.1.1 Eingeschlossene Studien	I.23
I 4.1.2 Studiencharakteristika	I.24
I 4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich	I.50
I 4.1.4 Methodik zur Durchführung des indirekten Vergleichs	I.54
I 4.1.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.55
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.56
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.56
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.59
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.62
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.75
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.75
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.77
I 6 Literatur.....	I.78
I Anhang A Suchstrategien.....	I.84
I Anhang B Metaanalysen.....	I.87
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.92

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atogepant.....	I.7
Tabelle 3: Atogepant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.18
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Atogepant.....	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab	I.23
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab.....	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab.....	I.30
Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab.....	I.45
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab.....	I.55
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab	I.57
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab	I.60
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab.....	I.63
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab.....	I.68
Tabelle 14: Atogepant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.77

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Atogepant und Erenumab oder Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo.....	I.24
Abbildung 2: Metaanalyse für den Endpunkt Symptomatik: Migränetage/Monat (Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, Reduktion um $\geq 50\%$); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und ADVANCE.....	I.87
Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt SUE; relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und PROGRESS.....	I.87
Abbildung 4: Metaanalyse für den Endpunkt SUE; relevante Teilpopulationen der Studien LIBERTY und FOCUS.....	I.87
Abbildung 5: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS.....	I.88
Abbildung 6: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; relevante Teilpopulationen der Studien LIBERTY und FOCUS.....	I.88
Abbildung 7: Metaanalyse für den Endpunkt Symptomatik: Migränetage/Monat (Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und ADVANCE.....	I.88
Abbildung 8: Metaanalyse für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS.....	I.89
Abbildung 9: Metaanalyse für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6); relevante Teilpopulationen der Studien LIBERTY und FOCUS.....	I.89
Abbildung 10: Metaanalyse für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und ADVANCE.....	I.89
Abbildung 11: Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS.....	I.90
Abbildung 12: Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); relevante Teilpopulationen der Studien LIBERTY und FOCUS.....	I.90
Abbildung 13: Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und ADVANCE.....	I.90
Abbildung 14: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL, Einschränkung der Rollenfunktion); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS.....	I.91
Abbildung 15: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL, Verhinderung der Rollenfunktion); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS.....	I.91

Abbildung 16: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität
(MSQoL, Emotionale Funktion); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE,
ADVANCE und PROGRESS I.91

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CGRP	Calcitonin-gene related Peptide
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIT-6	Headache Impact Test-6
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSQoL	Migraine-Specific-Quality-of-Life
NSAID	nicht steroidales antiinflammatorisches Arzneimittel
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 Brückenkomparator 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 Medikamentenübergabegebrauch 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 Kopfschmerztage / 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, Topiramamat 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
<p>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.</p> <p>b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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
<p>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.</p> <p>b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 berücksichtigt der pU für einen direkten Vergleich alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für einen indirekten Vergleich wählt der pU aus den 3 dargestellten Optionen dagegen die beiden Wirkstoffe Erenumab und Fremanezumab als Vergleichstherapie aus. Er beschreibt hierzu, dass Galcanezumab aufgrund der geringeren Evidenzgrundlage und der damit verbundenen Unsicherheit nicht als Komparator in Betracht gezogen würde. Dabei stellt der pU insbesondere auf die für die Nutzenbewertung von Galcanezumab herangezogenen kleinen Teilpopulationen der Zulassungsstudien ab, auf die Verfügbarkeit von Daten zu einzelnen Endpunkten, sowie darauf, dass aus den Studien zu Galcanezumab Patientinnen und Patienten ausgeschlossen worden seien, die ein fehlendes Ansprechen auf mindestens 3 Wirkstoffklassen prophylaktischer Migränebehandlungen aufgewiesen haben. Darüber hinaus gibt er mit Verweis auf § 6 Absatz 2a Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [2] an, dass der Zusatznutzen gegenüber jeder der 3 festgelegten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden könne.

Unbenommen der Möglichkeit der Auswahl einzelner Therapien aus den vom G-BA festgelegten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist die vom pU vorgelegte Begründung zur Auswahl von lediglich 2 der 3 festgelegten Optionen nicht nachvollziehbar. Aus den Zulassungsstudien zu Galcanezumab liegen Ergebnisse zu einer Teilpopulation vor, die über die Studien hinweg insgesamt 218 Patientinnen und Patienten umfasst (Details siehe Nutzenbewertungsverfahren zu Galcanezumab [3,4]). Zudem bewegt sich die Größe der Teilpopulation, die vom pU aus der Studie zu Erenumab berücksichtigt wird, in einer ähnlichen Größenordnung. In den vom pU zu den Komparatoren Erenumab und Fremanezumab berücksichtigten Teilpopulationen wurden zudem überwiegend Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 fehlgeschlagenen medikamentösen Migräneprophylaxen eingeschlossen. Vor diesem Hintergrund bleibt unklar, warum der pU nicht auch die Ergebnisse der Studien zu Galcanezumab für die verfügbaren Endpunkte in der Bewertung berücksichtigt.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Atogepant (Stand zum 16.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Atogepant (letzte Suche am 16.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Atogepant (letzte Suche am 17.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Atogepant (letzte Suche am 21.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie für Fragestellung 1 identifiziert.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Atogepant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für Fragestellung 1 nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

I 4 Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Atogepant (Stand zum 16.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Atogepant (letzte Suche am 16.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Atogepant (letzte Suche am 17.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Atogepant (letzte Suche am 17.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Erenumab und Fremanezumab (letzte Suche am 16.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Erenumab und Fremanezumab (letzte Suche am 17.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Erenumab und Fremanezumab (letzte Suche am 17.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Atogepant (letzte Suche am 21.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Erenumab und Fremanezumab (letzte Suche am 21.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine Studie zum direkten Vergleich von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Der pU legt für Fragestellung 2 daher adjustierte indirekte Vergleiche [5] über den Brückenkompator Placebo vor. Dabei berücksichtigt er aus den 3 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Bewertung die 2 Optionen Erenumab und Fremanezumab (siehe Kapitel I 2). Aufseiten der Intervention identifiziert er dafür die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS und aufseiten von Erenumab bzw. Fremanezumab die Studien LIBERTY bzw. FOCUS. In Modul 4 A des Dossiers legt der pU verschiedene indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung von Teilmengen dieser Studien vor sowie einen indirekten Vergleich unter Berücksichtigung aller 5 Studien, die er entweder für seine Bewertung

heranzieht oder in Anhang 4-G zu Modul 4 A des Dossiers ergänzend darstellt (zur detaillierten Erläuterung zum Vorgehen des pU siehe Abschnitt I 4.1.3).

Für die vorliegende Bewertung sind primär Analysen zum indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab unter Berücksichtigung aller 5 Studien relevant. Ergänzend werden als Sensitivitätsanalyse zudem Auswertungen zum indirekten Vergleich von Atogepant mit Erenumab betrachtet (zur Erläuterung des Vorgehens in der vorliegenden Nutzenbewertung siehe Abschnitt I 4.1.3).

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.

I 4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Atogepant vs. Placebo						
3101-304-002 (ELEVATE ^d)	nein	ja	nein	ja [6,7]	ja [8,9]	ja [10]
3101-301-002 (ADVANCE ^d)	ja	ja	nein	ja [11,12]	ja [13]	ja [14,15]
3101-303-002 (PROGRESS ^d)	ja	ja	nein	ja [16,17]	ja [18,19]	ja [20]
Erenumab vs. Placebo						
CAMG334A2301 (LIBERTY ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [21,22]	ja [23-28]
Fremanezumab vs. Placebo						
TEV48125-CNS-30068 (FOCUS ^d)	nein	nein	ja	nein	ja [29,30]	ja [31-39]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Er umfasst auf der Interventionsseite die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS. Auf der Vergleichsseite enthält der Studienpool die Studien LIBERTY und FOCUS. Die Studie LIBERTY wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Erenumab vorgelegt und bewertet [23]. Die Studie FOCUS wurde ebenfalls bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Fremanezumab vorgelegt und bewertet [31].

Der Studienpool ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

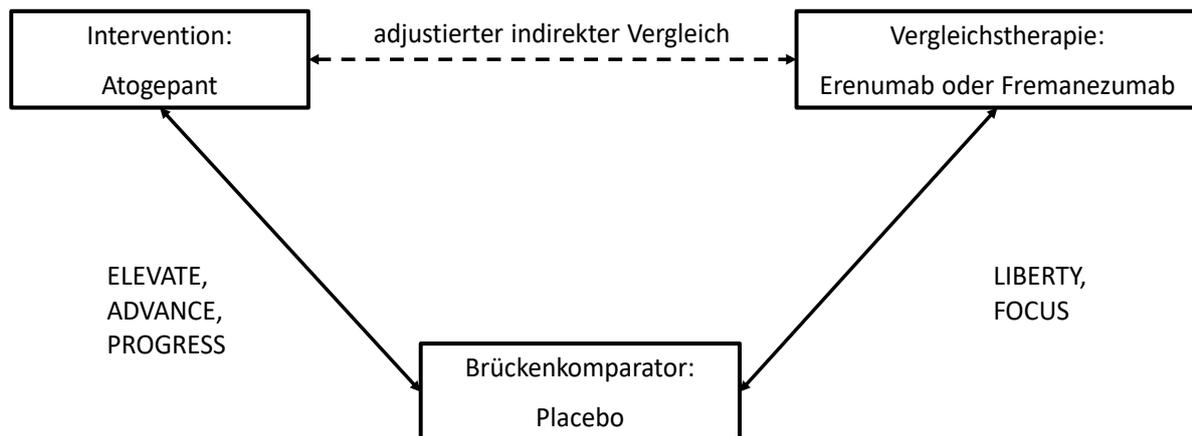


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Atogepant und Erenumab oder Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo

I 4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Atogepant vs. Placebo						
ELEVATE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–80 Jahre) mit episodischer Migräne (4–14 Migränetage/Monat) und Therapieversagen ^b von 2–4 Migräne- Prophylaktika	Atogepant 60 mg QD (N = 157) Placebo (N = 158) davon relevante Teilpopulation ^c : Atogepant 60 mg QD (n = 126) Placebo (n = 129)	Screening ^d : 4 Wochen Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 4 Wochen nach letzter Gabe der Studienbehandlung	73 Zentren in Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 03/2021–08/2022	primär: Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränetage über 12 Wochen gegenüber Baseline sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
ADVANCE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–80 Jahre) mit episodischer Migräne (4–14 Migränetage/Monat)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atogepant <ul style="list-style-type: none"> ▫ 10 mg QD (N = 222)^e ▫ 30 mg QD (N = 230)^e ▫ 60 mg QD (N = 235) ▪ Placebo QD (N = 223) davon relevante Teilpopulation ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atogepant <ul style="list-style-type: none"> ▫ 60 mg QD (n = 27) ▪ Placebo QD (n = 18) 	Screening ^d : 4 Wochen Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 4 Wochen nach letzter Gabe der Studienbehandlung	128 Zentren in USA 12/2018–06/2020	primär: Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränetage über 12 Wochen gegenüber Baseline sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Atogepant vs. Placebo						
PROGRESS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–80 Jahre) mit einer mindestens 1-jährigen Vorgeschichte von chronischer Migräne ^{f, g}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atogepant <ul style="list-style-type: none"> ▫ 30 mg BID (N = 257)^e ▫ 60 mg QD (N = 262) ▪ Placebo BID (N = 259) davon relevante Teilpopulation ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atogepant <ul style="list-style-type: none"> ▫ 60 mg QD (N = 64) ▪ Placebo BID (N = 56) 	Screening ^d : 4 Wochen Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 4 Wochen nach letzter Gabe der Studienbehandlung	142 Zentren in China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich	primär: Veränderung der Anzahl der monatlichen Migränetage über 12 Wochen gegenüber Baseline sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
					03/2019–01/2022	
Erenumab vs. Placebo						
LIBERTY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–65 Jahre) mit episodischer Migräne (4–14 Migränetage/Monat) und Therapieversagen von 2–4 medikamentösen Behandlungen zur Migräneprophylaxe ^h	Erenumab (N = 121) Placebo (N = 125) davon relevante Teilpopulation ^c : Erenumab (n = 88) Placebo (n = 105)	Screening ^d : bis zu 6 Wochen Behandlung: 12 Wochen ⁱ Nachbeobachtung: bis zu 16 Wochen nach letzter Gabe der Studienbehandlung in der doppelblinden Phase ⁱ	59 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich	primär: Reduktion der Migränetage/Monat $\geq 50\%$ in Monat 3 sekundär: Morbidität, UEs
					03/2017–10/2017 ⁱ	

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Fremanezumab vs. Placebo						
FOCUS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–70 Jahre) mit chronischer ^k , ^l oder episodischer Migräne ^k und Therapieversagen von 2–4 Migräne- Prophylaktika ^m in den letzten 10 Jahren ⁿ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, mtl. <ul style="list-style-type: none"> ▫ 225 mg (N = 283)^o ▪ Fremanezumab, vj. <ul style="list-style-type: none"> ▫ 675 mg (N = 276) ▪ Placebo (N = 279) davon relevante Teilpopulation ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, mtl. / vj. (n = 388) ▪ Placebo (n = 195) 	Screening ^d : 28 Tage Behandlung: 12 Wochen ^p Nachbeobachtung: bis zu 6 Monate nach letzter Gabe der Studienbehandlung ^p	98 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 11/2017–10/2018	primär: Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage über 12 Wochen nach 1. Gabe gegenüber Baseline sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Definiert als dokumentiertes Therapieversagen auf 2–4 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.</p> <p>c. Die relevanten Teilpopulationen der Studien wurden wie folgt gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS: Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 2 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus nicht angesprochen, diese nicht vertragen haben oder für die diese kontraindiziert waren: Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Valproinsäure, sowie Clostridium botulinum Toxin nur bei chronischer Migräne. ▫ Studie LIBERTY: Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 2 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (Betablocker [Metoprolol oder Propranolol], Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin) unzureichend angesprochen oder sie nicht vertragen haben, <u>oder</u> die auf 1 der genannten Wirkstoffe unzureichend angesprochen oder diesen nicht vertragen haben und für einen weiteren aufgrund von medizinischen Gründen nicht geeignet waren, <u>und</u> die im Falle der Behandlung mit Valproinsäure diese als letzte Therapieoption vor Baseline bekommen haben ▫ Studie FOCUS: Patientinnen und Patienten, die auf mindestens 2 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Betablocker (Propranolol oder Metoprolol), Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin. <p>d. In den Studien wurde in den 4 Wochen vor Randomisierung die Eignung der Patientinnen und Patienten für die Randomisierung durch Erfassung der Migräne- bzw. Kopfschmerzfrequenz und der Compliance beim Ausfüllen des elektronischen Migränetagebuchs überprüft (für Details siehe nachfolgenden Text). Diese Phase wird in der vorliegenden Bewertung für alle Studien als Screening-/Baselinephase bezeichnet.</p> <p>e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Definiert als: 1. Vorgeschichte von durchschnittlich ≥ 15 Kopfschmerztagen pro Monat in den letzten 3 Monaten vor der ersten Visite nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers und 2. ≥ 15 Kopfschmerztagen während der 4-wöchigen Screening-/Baselinephase gemäß dem elektronischen Tagebuch und 3. ≥ 8 Migränetage während der 4-wöchigen Screening-/Baselinephase gemäß elektronischem Tagebuch.</p> <p>g. Eingeschlossen wurden auch Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch (definiert als Einnahme von Triptanen oder Ergotaminen an ≥ 10 Tagen oder Schmerzmitteln [Aspirin, NSAID, Acetaminophen] an ≥ 15 Tagen oder jeglicher Kombination aus Triptanen, Ergotaminen oder Schmerzmitteln an ≥ 10 Tagen) während der Screening-/Baselinephase.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>h. Patientinnen und Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapieversagen auf 2–4 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus: Betablocker (Propranolol/Metoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Valproat / Divalproex, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Venlafaxin, Lisinopril, Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), lokal angewandte Produkte (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) UND ▫ Therapieversagen auf 1 und Therapieversagen auf oder Nichteignung für einen 2. der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus: Betablocker (Propranolol oder Metoprolol), Topiramat, Flunarizin UND ▫ Therapieversagen auf oder keine Eignung von Valproat oder Divalproex <p>i. Patientinnen und Patienten konnten im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase im offenen Extensionsteil der Studie über 156 Wochen eine weitere Behandlung mit Erenumab erhalten. Bei Patientinnen und Patienten, die in der doppelblinden Behandlungsphase die Therapie abbrachen oder nicht an dem Extensionsteil der Studie teilnahmen, fand die Follow-up-Visite 16 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation statt.</p> <p>j. Datum der letzten Studienvisite der doppelblinden Behandlungsphase der letzten eingeschlossenen Patientin / des letzten eingeschlossenen Patienten: 27.10.2017</p> <p>k. episodische Migräne ist in der Studie definiert als ≥ 6 bis < 15 Kopfschmerztage pro Monat, davon ≥ 4 Migränetage; chronische Migräne ist definiert als ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat, davon ≥ 8 Migränetage</p> <p>l. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch (definiert als Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen/ Monat oder migränespezifische Akutmedikation bzw. eine kombinierte Medikation an ≥ 10 Tagen/Monat)</p> <p>m. Einschluss der Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen auf folgende Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus: Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol, Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramat), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Valproinsäure</p> <p>n. Angaben zum Nichtansprechen auf Therapien, die mehr als 10 Jahre zurückliegen, wurden in der Studie nicht erhoben.</p> <p>o. Im Studienarm mit monatlicher Fremanezumab-Gabe haben Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne eine Initialdosis von 675 mg erhalten. Dies entspricht nicht der Angabe in der Fachinformation (siehe Nutzenbewertung zu Fremanezumab [31]). Zur Erläuterung siehe auch nachfolgenden Text.</p> <p>p. Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase erhalten alle Studienpatientinnen und -patienten in einer offenen Extensionsphase eine weitere Behandlung mit 225 mg Fremanezumab monatlich, für insgesamt 3 Dosen. Anschließend erfolgte die Follow-up-Visite 6 Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation.</p> <p>BID: 2-mal täglich; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; mtl.: monatlich; NSAID: nicht steroidales Antirheumatikum; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; QD: 1-mal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vj.: vierteljährlich; vs. versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Atogepant vs. Placebo		
ELEVATE	Atogepant 60 mg QD, oral	Placebo QD, oral
Dosisanpassung war nicht möglich		
Notwendige Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2–4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen^a mit 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), lokal zugelassene Arzneimittel (z. B. Oxeteron oder Pizotifen), darunter mindestens 1 fehlgeschlagene Behandlung mit 1 der folgenden Wirkstoffe: Betablocker (Propranolol / Metoprolol), Topiramat, Flunarizin oder Amitriptylin 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und während der Baseline Phase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ medikamentöse oder nicht medikamentöse Migräneprophylaxe ▪ innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn und während der Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Opioid-haltige Schmerzmittel und Barbiturate > 2 Tage/Monat ▫ Ergotamine oder Triptane ≥ 10 Tage/Monat ▫ klassische Analgetika (NSAIDs, Acetaminophen, Aspirin^b) ≥ 15 Tage/Monat ▪ innerhalb von 6 Monaten vor Beginn und während der Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapie mit Botulinumtoxin im Kopf-Hals-Bereich ▫ CGRP-Antikörper, CGRP-Rezeptor-Antagonisten 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke [z. B. Triptane, Ergotaminderivate, andere Schmerzmittel (einschließlich Paracetamol, Metamizol), NSAID-Präparate und Antiemetika] ▪ nicht pharmakologische Interventionen (z. B. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur, Vagusnervstimulation, transkutane supraorbitale Nervenstimulation, transkranielle Einzelimpuls-Magnetstimulation oder andere lokal zugelassene oder empfohlene nicht invasive Interventionen zur Behandlung akuter Migräne) 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
≤ 4 Wochen vor Studienbeginn und während der Studie:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren, starke P-gp-Inhibitoren, starke OATP1B1/OATP1B3-Inhibitoren, Medikamente mit enger therapeutischer Spanne mit theoretischem Potenzial für CYP-Arzneimittelinteraktionen, CBD-Öl, Cannabis. ▪ Wirkstoffe mit Migräne-prophylaktischer Wirkung: Betablocker (Propranolol / Metoprolol / Atenolol / Bisoprolol / Timolol / Nadolol), Antikonvulsiva (Topiramat), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Valproat / Divalproex, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin / Nortriptylin), Venlafaxin / Desvenlafaxin, Lisinopril, Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), lokal zugelassene Arzneimittel [z. B. Oxeteron oder Pizotifen] 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kraniale Traktion, nozizeptive trigeminale Hemmung, Okzipitalnervenblockaden oder zahnärztliche Schienenbehandlungen bei Kopfschmerzen ▪ Akupunktur, nicht invasive Neuromodulationsgeräte (z. B. transkutane supraorbitale Neurostimulatoren, Einzelimpuls transkranielle Magnetstimulation, Vagusnerv-Stimulator, etc.) zur Migräneprophylaxe ▪ Therapie mit Botulinumtoxin A im Kopf-Hals-Bereich ▪ jegliche Opioid-haltige Medikation während der Studie (ausgenommen für Chirurgie) 	
ADVANCE	Atogepant 60 mg 1-mal täglich, oral	Placebo 1-mal täglich, oral
	Dosisanpassung: war nicht möglich	
	<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen^a darunter 2 Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus): 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) <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 3 Monaten vor Beginn und während der Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Opioid- oder Barbiturat-haltige Schmerzmittel > 2 Tage/Monat ▫ Ergotamine oder Triptane ≥ 10 Tage/Monat ▫ klassische Analgetika (NSAIDs, Acetaminophen, Aspirin^b) ≥ 15 Tage/Monat ▪ innerhalb von 6 Monaten vor Beginn und während der Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapie mit Botulinumtoxin im Kopf-Hals-Bereich ▫ CGRP-Antikörper, CGRP-Rezeptor-Antagonisten <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente zur Akutbehandlung einer Migräneattacke [z. B. Triptane, Ergotaminderivate, Opioide, andere Schmerzmittel (einschließlich Acetaminophen), NSAID-Präparate und Antiemetika] <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <p>≤ 4 Wochen vor Studienbeginn und während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren, starke OATP1B1-Inhibitoren, Medikamente mit enger therapeutischer Spanne mit theoretischem Potenzial für CYP-Arzneimittelinteraktionen, CBD-Öl ▪ Wirkstoffe mit Migräne-prophylaktischer Wirkung (z. B. Amitriptylin, Topiramat, Propranolol) ▪ Therapie mit Botulinumtoxin im Kopf-Hals-Bereich ▪ nicht pharmakologische Interventionen z. B. Akupunktur, nicht invasive Neuromodulationsgeräte (z. B. transkutane supraorbitale Neurostimulatoren, Einzelimpuls transkranielle Magnetstimulation, Vagusnerv-Stimulator, etc.), kraniale Traktion, nozizeptive trigeminale Hemmung, Okzipitalnervenblockaden oder zahnärztliche Schienenbehandlungen bei Kopfschmerzen 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
PROGRESS	Atogepant 60 mg QD, oral (morgens) + Placebo QD, oral (abends)	Placebo BID, oral (morgens und abends)
Dosisanpassung: war nicht möglich		
Erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen^a darunter 2 Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus): Betablocker (Propranolol / Metoprolol / Bisoprolol / Atenolol / Nadolol / Timolol), Antikonvulsiva (Topiramat), Calciumkanalblocker (Flunarizin / Lomerizin / Verapamil), Valproat / Divalproex, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin / Nortriptylin), Venlafaxin / Desvenlafaxin, Lisinopril, Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), lokal zugelassene Arzneimittel (z. B. Oxeteron oder Pizotifen) 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 3 Monaten vor Beginn und während der Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Opioid- haltige Schmerzmittel oder Barbiturate > 4 Tage/Monat ▪ innerhalb von 6 Monaten vor Beginn und während der Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapie mit Botulinumtoxin im Kopf-Hals-Bereich ▪ ≤ 30 Tage vor Studienbeginn und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CGRP-Antikörper, CGRP-Rezeptor-Antagonisten 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke (z. B. jegliche Triptane, Ergotaminderivate, Opioide, Schmerzmittel [einschließlich Paracetamol], NSAID-Präparat [einschließlich Aspirin] und Antiemetika) ▪ 1 Wirkstoff mit Migräne-prophylaktischer Wirkung^c (z. B. Amitriptylin, Topiramat, Propranolol) bei guter Verträglichkeit und stabiler Dosierung seit ≥ 12 Wochen und geplanter Fortsetzung der Einnahme ▪ Aspirin bis zu 325 mg/Tag zur Herzprophylaxe 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirkstoffe mit Migräne-prophylaktischer Wirkung (z. B. Amitriptylin, Topiramat, Propranolol) zur Behandlung anderer Indikationen als Migräne ▪ ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren, starke OATP1B1-Inhibitoren, Medikamente mit enger therapeutischer Spanne mit theoretischem Potenzial für CYP-Arzneimittelinteraktionen, CBD-Öl, Cannabis ▫ nicht pharmakologische Interventionen z. B. Akupunktur, nicht invasive Neuromodulationsgeräte (z. B. transkutane supraorbitale Neurostimulatoren, Einzelimpuls transkranielle Magnetstimulation, Vagusnerv-Stimulator, etc.), kraniale Traktion, nozizeptive trigeminale Hemmung, Okzipitalnervenblockaden oder zahnärztliche Schienenbehandlungen bei Kopfschmerzen 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Erenumab vs. Placebo		
LIBERTY	Erenumab 2-mal 70 mg s. c. (Gesamtdosis 140 mg) alle 4 Wochen	Placebo 2-mal s. c. alle 4 Wochen
Dosisanpassung war nicht erlaubt.		
Notwendige Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2–4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen^d mit folgenden Wirkstoffen unterschiedlicher Wirkmechanismen: Betablocker (Propranolol / Metoprolol), Antikonvulsiva (Topiramate), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Valproat / Divalproex, trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Venlafaxin, Lisinopril, Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), lokal zugelassene Arzneimittel (z. B. Oxetoron oder Pizotifen), darunter mindestens 1 fehlgeschlagene Behandlung mit 1 und Therapieversagen auf oder Nichteignung für einen 2. der folgenden Wirkstoffe: Betablocker (Propranolol / Metoprolol), Topiramate, Flunarizin ▪ fehlgeschlagene oder nicht geeignete Migräneprophylaxe mit Valproat oder Divalproex 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 1 Monat vor Beginn und während der Screening-/Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ medikamentöse oder nicht medikamentöse Migräneprophylaxe ▫ Ergotamine oder Triptane ≥ 10 Tage/Monat ▫ klassische Analgetika (NSAIDs, Acetaminophen, Paracetamol) ≥ 15 Tage/Monat ▫ Opioid- oder butalbitalhaltige Analgetika ≥ 4 Tage/Monat ▪ innerhalb von 4 Monaten vor Beginn und während der Baselinephase: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapie mit Botulinumtoxin A im Kopf-Hals-Bereich 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke ▪ nicht pharmakologische Interventionen (z. B. Biofeedback, Psychotherapie, Akupunktur oder andere lokal zugelassene oder empfohlene Interventionen zur Migränebehandlung) 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirkstoffe mit Migräne-prophylaktischer Wirkung (Betablocker, Topiramate, Flunarizin, Valproat / Divalproex, Amitriptylin, Venlafaxin / Desvenlafaxin, Lisinopril, Candesartan, Oxetoron / Pizotifen / Methysergid), es sei denn sie wurden in stabiler Dosierung seit ≥ 3 Monaten vor Studieneinschluss zur Behandlung einer anderen Erkrankung eingesetzt ▪ nicht pharmakologische Interventionen (z. B. Nervenblockade, occipitale Nervenstimulation, transkranielle Magnetstimulation) zur Migräneprophylaxe ▪ Therapie mit Botulinumtoxin A im Kopf-Hals-Bereich 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Fremanezumab vs. Placebo		
FOCUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fremanezumab, monatlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anfangsdosis <ul style="list-style-type: none"> - bei chronischer Migräne: 675 mg, s. c. - bei episodischer Migräne: 225 mg, s. c. ▫ gefolgt von 225 mg s. c. alle 4 Wochen (über insgesamt weitere 2 Dosen) oder ▪ Fremanezumab, vierteljährlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bei episodischer und chronischer Migräne: 1-malige Dosis: 675 mg, s. c. ▫ gefolgt von Placebodosen alle 4 Wochen (über insgesamt 2 Dosen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo alle 4 Wochen (insgesamt 3 Dosen)
Dosisanpassung war nicht erlaubt.		
Notwendige Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2–4 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxen^a mit den folgenden Wirkstoffen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus: Betablocker (Propranolol, Metoprolol, Atenolol und Bisoprolol), Antikonvulsiva (Topiramate), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin), Calciumkanalblocker (Flunarizin), Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan), Clostridium botulinum Toxin Typ A^e, Valproinsäure 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eingriff oder Intervention gegen Migräne (z. B. geplante Nervenblockade und transkranielle Magnetstimulation) innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening ▪ Botulinumtoxin A-Injektionen im Kopf-Hals-Bereich innerhalb von 3 Monaten vor Screening ▪ Opiate oder Barbiturat-haltige Schmerzmittel ≥ 4 Tage innerhalb der Screeningphase ▪ Ergotamine oder Triptane als Migräneprophylaxe ▪ NSARs als Migräneprophylaxe ▪ CGRP-Antikörper 		
Erlaubte Begleitbehandlung^f		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ pharmakologische Interventionen zur Akutbehandlung einer Migräneattacke ▪ Andere Arzneimittel in den gleichen Wirkstoffklassen, die nicht in der Liste unter „Notwendige Vorbehandlung“ enthalten sind, sind für andere Indikationen zulässig. ▪ Weitere verschreibungspflichtige Arzneimittel müssen zum Zeitpunkt des Screenings mindestens für 2 Monate stabil dosiert sein und während der doppelblinden Behandlungsphase unverändert bleiben. ▪ nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder Nahrungsmittelergänzungen 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Initiierung einer Migräneprophylaxe (siehe unter „Notwendige Vorbehandlung“) während Screening-/Baselinephase^g sowie für die Dauer der Studie^h 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Ein Fehlschlagen der Therapie wurde von der Prüferin oder dem Prüfungsarzt auf Basis von mangelnder Wirksamkeit, Unverträglichkeit und / oder Nichteignung/Kontraindikation eingeschätzt (zur Erläuterung siehe nachfolgender Text). b. Aspirin bis zu 325 mg/Tag (ELEVATE, ADVANCE) und niedrig dosiert 81 mg (FOCUS) zur Herzprophylaxe war erlaubt. c. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit begleitender Einnahme eines Wirkstoffs mit Migräneprophylaktischer Wirkung war auf ca. 15 % begrenzt. d. Es konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen vor Studieneinschluss nur 1 medikamentöse Migräneprophylaxe fehlgeschlagen war und für die zusätzlich eine Therapie mit 1 weiteren der folgenden Wirkstoffe nicht geeignet war: Betablocker (Propranolol / Metoprolol), Topiramaten oder Flunarizin. Das Fehlschlagen der Therapie wurde von der Prüferin oder dem Prüfungsarzt auf Basis von dokumentierter Unverträglichkeit, Nichteignung oder mangelnder Wirksamkeit (in den letzten 5 Jahren vor Screening) eingeschätzt. e. Sofern Botulinum Toxin A als vorherige prophylaktische Medikation eingesetzt wurde, mussten mindestens 2 Injektionen verabreicht und 3 Monate seit der letzten Injektion vor dem Screening vergangen sein. f. Angaben zu erlaubten nicht medikamentösen Begleitbehandlungen liegen in den Studienunterlagen nicht vor (siehe nachfolgender Text). g. Zum Zeitpunkt des Screenings mussten mindestens 5 Halbwertszeiten der vorherigen medikamentösen Migräneprophylaxe verstrichen sein. h. auch für die Behandlung anderer Indikationen als Migräne nicht erlaubt (außer als topische Darreichungsform oder als Augentropfen)	
	BID: 2-mal täglich; CBD: Cannabidiol; CGRP: Calcitonin-gene related Peptide; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; k. A.: keine Angabe; NSAID: nicht steroidales antiinflammatorisches Arzneimittel; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; OATP1B1/OATP1B3; Organic Anion Transporting Polypeptide; QD: 1-mal täglich; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; vs.: versus	

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 (definiert gemäß der International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition [ICHD-3] [40]) litten. Die Patientinnen und Patienten mussten beim ersten Auftreten der Migräne jünger als 50 Jahre alt gewesen sein und in den 3 Monaten vor Studieneinschluss sowie in der Screening-/Baselinephase 4 bis 14 Migränetage pro Monat aufweisen. Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl der Migränetage/Monat erfüllt war, wurde anhand der Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches Migränetagebuch während der 4-wöchigen Screening-/Baselinephase überprüft. Für den Übergang in die randomisierte Behandlungsphase mussten

die Patientinnen und Patienten an mindestens 20 von 28 Tagen das elektronische Migränetagebuch ausgefüllt haben.

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. Als Therapieversagen galt, wenn im Laufe der letzten 7 Jahre nach mindestens 2-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit üblicher Dosierung keine klinisch bedeutsame Verbesserung der Migräne eingetreten war oder jemals in der Vorgeschichte die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UEs) abgebrochen werden musste. Kontraindikationen zählten nicht als Therapieversagen. Nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Medikamentenübergebrauch, definiert als Behandlung der akuten Migräne mit Triptanen oder Ergotaminen an ≥ 10 Tagen/Monat oder klassischen Analgetika (nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel [NSAIDs], Acetaminophen, Aspirin) an ≥ 15 Tagen/Monat [41] innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn oder 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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl der Migränetage pro Monat (4 bis < 8 vs. > 8), Anzahl der fehlgeschlagenen Migräneprophylaxen mit Wirkstoffen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (2 vs. > 2) und Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien / Pazifik).

Die Behandlung mit Atogepant erfolgte entsprechend der Fachinformation [42] 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 UEs.

Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten 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. Die Teilpopulation umfasst 126 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 129 im Vergleichsarm. 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, die ausschließlich in den USA durchgeführt wurde. 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 (definiert gemäß ICHD-3 [40]) litten. Die Patientinnen und Patienten mussten beim ersten Auftreten der Migräne jünger als 50 Jahre alt gewesen sein und gemäß prüfärztlicher Einschätzung in den 3 Monaten vor Studieneinschluss 4 bis 14 Migränetage/Monat gehabt haben. In der 4-wöchigen Screening-/Baselinephase wurde mittels eines elektronischen Migränetagebuchs das Einschlusskriterium von 4 bis 14 Migränetagen/Monat sowie die Compliance der Patientinnen und Patienten überprüft, das Tagebuch auszufüllen. Dabei musste das Tagebuch an mindestens 20 von 28 Tagen ausgefüllt sein.

Im Unterschied zur Studie ELEVATE wurden Erwachsene mit und ohne vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxe eingeschlossen. Gemäß Studienprotokoll sollten ca. 70% der Patientinnen und Patienten bereits mindestens 1 vorangegangene prophylaktische Migränetherapie mit nachgewiesener Wirksamkeit erhalten haben. Ein Nichtansprechen war jedoch keine Voraussetzung für eine Studienteilnahme. Ausgeschlossen waren dagegen 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, definiert als Behandlung der akuten Migräne mit Triptanen oder Ergotaminen an ≥ 10 Tagen/Monat oder klassischen Analgetika (NSAIDs, Acetaminophen, Aspirin) an ≥ 15 Tagen/Monat [41] 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. Die Dosierungen von 10 mg und 30 mg Atogepant sind für die Bewertung nicht relevant und werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Exposition gegenüber einem Migräneprophylaktikum mit nachgewiesener Wirkung (ja vs. nein).

Atogepant wurde im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation [42] 1-mal täglich durch orale Gabe verabreicht. Im Studienverlauf durften die Patientinnen und Patienten zusätzlich Medikamente zur Behandlung einer akuten Migräneattacke einnehmen (z. B. Triptane, Ergotaminderivate, Opioide, andere Schmerzmittel einschließlich Acetaminophen, NSAID-Präparate und Antiemetika). 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 derjenigen Patientinnen und Patienten 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. Der pU identifiziert eine Teilpopulation von 27 Patientinnen und Patienten im relevanten Atogepant-Behandlungsarm (60 mg) und 18 Patientinnen und Patienten im Placeboarm. 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 gemäß ICHD-3 [40] eingeschlossen. Danach ist eine chronische Migräne definiert als Kopfschmerz an mehr als 15 Tagen pro Monat für einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten, wobei der Kopfschmerz in diesem Zeitraum an mindestens 8 Tagen pro Monat die Kriterien für eine Migräne erfüllen muss [40]. Für eine Studienteilnahme waren im Mittel 15 Kopfschmerztage / Monat in den vergangenen 3 Monaten nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes erforderlich.

Zudem musste während der 4-wöchigen Screening-/Baselinephase an 15 oder mehr Tagen Kopfschmerz im elektronischen Tagebuch erfasst sein, davon mindestens 8 Migränetage. Weiterhin mussten in der Screening-/Baselinephase Einträge im elektronischen Migränetagebuch an mindestens 20 von 28 Tagen vorliegen.

Erwachsene im Alter von 18 bis 80 Jahren mit und ohne vorangegangene medikamentöse Migräneprophylaxe konnten an der Studie teilnehmen. Gemäß Studienprotokoll sollten ca. 70 % der Patientinnen und Patienten bereits mindestens 1 vorangegangene prophylaktische Migränetherapie mit nachgewiesener Wirksamkeit erhalten haben. Ein Nichtansprechen war jedoch keine Voraussetzung für eine Studienteilnahme. Ausgeschlossen waren dagegen 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 (Topiramate), 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). Im Unterschied zu den Studien ELEVATE und ADVANCE war die Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten mit 1 Medikament mit nachgewiesener migräneprophylaktischer Wirkung erlaubt, vorausgesetzt die Dosierung war über mindestens 12 Wochen vor Studieneinschluss stabil und wurde gut vertragen. Dabei war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer solchen Begleittherapie auf ca. 15 % begrenzt. Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch, definiert als Behandlung mit Triptanen oder Ergotaminen an ≥ 10 Tagen, klassischen Analgetika (Aspirin, NSAIDs, Acetaminophen) an ≥ 15 Tagen oder jeglicher Kombination aus Triptanen, Ergotaminen oder klassischen Analgetika an mindestens 10 Tagen während der Screening-/Baselinephase, konnten im Gegensatz zu den Studien ELEVATE und ADVANCE in die Studie PROGRESS 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. Die Dosierung von 30 mg als 2-mal tägliche Gabe ist für die Bewertung nicht relevant und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. China vs. Japan vs. andere), akutem Kopfschmerz-Medikamentenübergebrauch (ja vs. nein) sowie nach Exposition gegenüber Medikamenten zur Migräneprophylaxe (derzeitige Verwendung vs. frühere Verwendung vs. nie verwendet). Dabei wurde für Patientinnen und Patienten mit derzeitiger oder früherer Verwendung eine weitere Stratifizierung anhand der Anzahl der bisherigen Therapien (0 oder ≥ 1 erfolglose Therapie mit Arzneimitteln mit demselben Wirkmechanismus vs. 2 bis 4 erfolglose Therapien mit Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkmechanismen) vorgenommen.

Atogepant wurde im relevanten Studienarm entsprechend der Fachinformation [42] 1-mal täglich durch orale Gabe verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm neben 60 mg Atogepant Placebogaben am Morgen und am Abend, um die Verblindung gegenüber dem Atogepant-Arm mit 2-mal täglicher Gabe von 30 mg aufrechtzuerhalten. Patientinnen und Patienten im Placeboarm erhielten entsprechend Placebo am Morgen und am Abend.

Im Studienverlauf war die medikamentöse Behandlung von akuten Migräneattacken möglich. Wie zuvor beschrieben war darüber hinaus im Unterschied zu den Studien ELEVATE und ADVANCE auch die Begleitbehandlung mit 1 Medikament mit nachgewiesener migräneprophylaktischer Wirkung bei etwa 15 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erlaubt.

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 derjenigen Patientinnen und Patienten 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. Die Teilpopulation umfasst 64 Patientinnen und Patienten im relevanten Atogepant-Behandlungsarm und 56 im Vergleichsarm. 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. Im Anschluss an die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten im offenen Extensionsteil der Studie 156 Wochen mit Erenumab weiterbehandelt werden. Die Studie wurde bereits in der Dossierbewertung A18-71 ausführlich beschrieben [28]. Für die vorliegende Bewertung sind Auswertungen zur 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase relevant. Der offene Extensionsteil der Studie wird daher nachfolgend nicht weiter thematisiert.

In die Studie LIBERTY wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit seit mindestens 12 Monaten dokumentierter Migräne gemäß der ICHD-3 [40] 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. Therapieversagen aufgrund von fehlender Wirksamkeit war in der Studie LIBERTY definiert als fehlende bedeutsame Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit nach der Gabe des entsprechenden Arzneimittels für einen angemessenen Zeitraum in allgemein anerkannten Dosierungen innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening basierend auf prüfärztlicher Einschätzung. Ein angemessener Zeitraum wird angegeben als 2 bis 3 Monate gemäß den Behandlungsleitlinien der European Headache Federation [43]. Therapieversagen aufgrund von fehlender Verträglichkeit war definiert als dokumentierter Abbruch der entsprechenden Therapie aufgrund von UEs zu jedem Zeitpunkt vor dem Screening.

Innerhalb der Screening-/Baselinephase wurde mittels eines elektronischen Migränetagebuchs die Migränehäufigkeit von 4 bis 14 Migränetagen/Monat ebenso überprüft wie die Compliance der Patientinnen und Patienten das Tagebuch auszufüllen. Für den Übergang in die randomisierte Behandlungsphase musste die Compliance innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung $\geq 80\%$ betragen. Nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Medikamentenübergebrauch, definiert als Behandlung der akuten Migräne mit Triptanen oder Ergotaminen an ≥ 10 Tagen/Monat oder klassischen Analgetika (NSAIDs, Acetaminophen, Aspirin) an ≥ 15 Tagen/Monat [41], 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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der in der Screening-/Baselinephase ermittelten Migränehäufigkeit (4 bis 7 Migränetage/Monat vs. 8 bis 14 Migränetage/Monat).

Die Gabe von 140 mg Erenumab bzw. Placebo erfolgte alle 4 Wochen subkutan durch das Studienpersonal im Rahmen geplanter Visiten. Gemäß Fachinformation wird eine Dosis von 70 mg Erenumab empfohlen. Allerdings können manche Patientinnen und Patienten von einer Dosis von 140 mg profitieren [44]. Der Einsatz von 140 mg in der Studie LIBERTY ist somit von der Zulassung umfasst. Im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung zu Erenumab wurde durch die Zulassungsbehörden zudem bestätigt, dass es sich bei der in der Studie LIBERTY eingeschlossenen Patientenpopulation um eine Gruppe handelt, die gemäß Fachinformation von einer Behandlung mit 140 mg Erenumab profitieren kann [23]. 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 derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor auf ≥ 2 der folgenden Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Betablocker (Propranolol / Metoprolol), Flunarizin, Topiramid 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. Die Teilpopulation umfasst 88 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 105 im Vergleichsarm. 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 [37] und dem dazugehörigen Addendum A19-82 [38] 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. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Auswertungen zur 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase relevant. Die offene Phase der Studie wird daher nachfolgend nicht weiter thematisiert.

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 (definiert gemäß der ICHD-3 [40]) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne mussten durchschnittlich ≥ 6 und ≤ 14 Kopfschmerztage innerhalb der Screening-/Baselinephase gehabt haben, davon ≥ 4 Migränetage. Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne mussten durchschnittlich > 14 Kopfschmerztage innerhalb der Screening-/Baselinephase gehabt haben, davon ≥ 8 Migränetage. Patientinnen und Patienten, die an $\geq 80\%$ ihrer Wachphase Kopfschmerzen aufwiesen und an < 4 Tagen/Monat ohne Kopfschmerz waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Auch Patientinnen und Patienten, die in der Screening-/Baselinephase eine prophylaktische Migränetherapie erhielten oder für > 4 Tage Opioide oder Barbiturate zur Migränebehandlung einnahmen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch waren nicht von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Inwieweit das Einschlusskriterium zur Anzahl der Kopfschmerz- bzw. Migränetage/Monat erfüllt war, wurde anhand der Einträge der Patientinnen und Patienten in ein elektronisches

Migränetagebuch während der 4-wöchigen Screening-/Baselinephase überprüft. Gleichzeitig wurde dadurch auch die Compliance der Patientinnen und Patienten für das Ausfüllen des Tagebuchs geprüft. Für den Übergang in die randomisierte Behandlungsphase musste die Compliance in der Screening-/Baselinephase $\geq 85\%$ betragen.

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. Als Therapieversagen galt, wenn nach mindestens 3-monatiger Therapie zur Migräneprophylaxe mit stabiler Dosis keine klinisch bedeutsame Verbesserung eingetreten war, die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen werden musste oder die Behandlung kontraindiziert oder ungeeignet für eine prophylaktische Migränebehandlung der Patientin oder des Patienten war.

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.

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 nachdem, ob bei den Patientinnen und Patienten eine episodische oder eine chronische Migräne vorlag. 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 [45] beschriebenen Dosierung ab. Die Fachinformation sieht für alle Patientinnen und Patienten – unabhängig davon, ob eine episodische oder chronische Migräne vorliegt – entweder eine monatliche Dosierung von 225 mg oder eine vierteljährliche Dosierung von 675 mg Fremanezumab vor [45]. Da laut Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur die 2 Dosierungsschemata (mit und ohne Anfangsdosis von 675 mg bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne) in der vorliegenden Indikation vergleichbar sind, wurde das Dosierungsschema im Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Fremanezumab [31] als angemessen angesehen. Die monatliche und die vierteljährliche Fremanezumab-Gabe werden daher auch in der vorliegenden Nutzenbewertung als gleichwertig angesehen und zusammengefasst betrachtet.

In der Studie war die Einnahme von Akutmedikationen bei akuten Migräneattacken bei Bedarf erlaubt. Zum Einsatz von nicht medikamentösen Verfahren liegen keine Angaben vor bzw. wurden diese nicht dokumentiert. Da solche Maßnahmen nicht explizit ausgeschlossen waren,

wurde im Verfahren der Nutzenbewertung von Fremanezumab [31] jedoch davon ausgegangen, dass deren Anwendung 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 derjenigen Patientinnen und Patienten heran, die zuvor auf ≥ 2 Therapien (Wirkstoffklassen) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Betablocker (Propranolol oder Metoprolol), Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin. Die Teilpopulation umfasst 388 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 195 im Vergleichsarm. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulationen der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS		LIBERTY		FOCUS	
	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Erenumab	Placebo	Fremanezumab	Placebo
	N ^a = 123	N ^a = 127	N ^a = 26	N ^a = 17	N ^a = 63	N ^a = 54	N ^b = 86	N ^b = 104	N ^c = 388	N ^c = 195
Alter [Jahre], MW (SD)	41 (10)	43 (10)	41 (12)	40 (13)	39 (11)	43 (13)	44 (11)	45 (11)	45 (11)	46 (11)
Geschlecht [w / m], %	89 / 11	91 / 9	88 / 12	82 / 18	87 / 13	89 / 11	81 / 19	88 / 12	85 / 15	87 / 13
Abstammung, n (%)										
weiß	116 (94)	122 (96)	25 (96)	16 (94)	43 (68)	42 (78)	77 (90)	95 (91)	361 (93)	182 (93)
schwarz	3 (2)	3 (2)	1 (4)	0 (0)	2 (3)	1 (2)	–	–	2 (< 1)	2 (< 1)
asiatisch	2 (2)	2 (2)	0 (0)	1 (6)	17 (27)	11 (20)	0 (0)	1 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)
andere ^d	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	9 (11)	8 (8)	3 (< 1)	0 (0)
nicht berichtet	–	–	–	–	–	–	–	–	19 (5)	10 (5)
geografische Region										
Nordamerika	16 (13)	16 (13)	26 (100) ^e	17 (100) ^e	18 (29)	18 (33)	0 (0) ^f	0 (0) ^f	k. A. ^g	k. A. ^g
Europa	107 (87)	111 (87)	0 (0)	0 (0)	28 (44)	26 (48)	84 (98) ^f	104 (100) ^f	k. A. ^g	k. A. ^g
Asien / Pazifik	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (27)	10 (19)	2 (2) ^f	0 (0) ^f	0 (0)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit seit Migränediagnose [Jahre], MW (SD)	20,3 (11,3)	19,9 (11,2)	22,1 (13,3)	20,2 (12,7)	20,6 (10,6)	20,7 (11,8)	26,1 (12,2) ^h	23,8 (11,0) ^h	23,4 (13,1)	22,9 (13,1)
Migränetyp, n (%)										
EM	123 (100)	127 (100)	26 (100)	17 (100)	0 (0)	0 (0)	86 (100)	104 (100)	149 (38)	76 (39)
CM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	63 (100)	54 (100)	0 (0)	0 (0)	239 (62)	119 (61)
Anzahl der Migränetage [Tage/Monat], MW (SD)	9,4 (2,5)	9,4 (2,2)	8,0 (2,6)	9,0 (2,9)	18,0 (7,0)	16,6 (6,1)	9,1 (2,3)	9,1 (2,5)	14,3 (5,4)	14,2 (5,9)
Anzahl der Kopfschmerztage ⁱ , [Tage/Monat], MW (SD)	10,3 (2,4)	10,1 (2,4)	9,9 (2,9)	11,6 (2,0)	22,9 (5,1)	21,9 (4,9)	9,9 (2,5)	9,9 (2,5)	14,2 (5,8)	14,2 (6,1)

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS		LIBERTY		FOCUS	
	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Erenumab	Placebo	Fremanezumab	Placebo
	N ^a = 123	N ^a = 127	N ^a = 26	N ^a = 17	N ^a = 63	N ^a = 54	N ^b = 86	N ^b = 104	N ^c = 388	N ^c = 195
fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxe ^j , n (%)										
1	0 (0)	0 (0)	0 (0) ^f	0 (0) ^f	k. A. ^k	k. A. ^k	6 (7) ^{h,l}	2 (2) ^{h,l}	0 (0)	0 (0)
2	59 (48)	59 (46)	22 (85)	15 (88)	28 (44)	23 (43)	44 (50) ^h	66 (63) ^h	296 (76)	143 (73)
3	52 (42)	53 (42)	3 (12)	2 (12)	18 (29)	14 (26)	33 (38) ^h	28 (27) ^h	83 (21)	49 (25)
4	12 (10)	15 (12)	1 (4)	0 (0)	8 (13)	7 (13)	5 (6) ^h	9 (9) ^h	9 (2)	3 (2)
akute Kopfschmerz- medikation, n (%)										
keine	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	3 (4)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
jegliche Akutmedikation	123 (100)	124 (98)	26 (100)	17 (100)	63 (100)	53 (98)	83 (97)	103 (99)	k. A.	k. A.
migränespezifisch ^m	101 (82)	105 (83)	11 (42)	14 (82)	48 (76)	41 (76)	70 (81)	90 (87)	k. A. ⁿ	k. A. ⁿ
Anzahl der Tage mit Ein- nahme von migränespezi- fischer Akutmedikation [Tage/Monat], MW (SD)	k. A. ^o	k. A. ^o	k. A. ^o	k. A. ^o	16,6 (7,4)	15,9 (7,4)	4,6 (2,9)	4,4 (2,8)	9 (6,4)	9,2 (6,7)
jegliche nicht medikamentöse Migräneprophylaxe, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6 (7)	9 (9)	k. A.	k. A.
Medikamenten- übergebrauch, n (%)	–	–	–	–	k. A. ^p	k. A. ^p	–	–	204 (53 ^f)	91 (47 ^f)
begleitende Migräneprophylaxe	–	–	–	–	9 (14)	10 (19)	–	–	–	–

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS		LIBERTY		FOCUS	
	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Erenumab	Placebo	Fremanezumab	Placebo
	N ^a = 123	N ^a = 127	N ^a = 26	N ^a = 17	N ^a = 63	N ^a = 54	N ^b = 86	N ^b = 104	N ^c = 388	N ^c = 195
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, gemessen anhand des HIT-6, MW (SD)	64,6 (4,3)	64,8 (4,1)	63,1 (4,8)	64,6 (3,9)	64,5 (4,7)	66,3 (3,5)	62,5 (3,9)	62,2 (5,2)	64,2 (4,4)	64,0 (5,2)
Therapieabbruch, n (%)	10 (8)	4 (3)	4 (15) ^p	1 (6) ^p	4 (6)	7 (13)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^q	k. A. ^q	k. A. ^q	k. A. ^q	k. A. ^q	k. A. ^q	3 (3) ^h	3 (3) ^h	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben und die eine auswertbare Screening-/Baselinephase und für mindestens einen auswertbaren vierwöchigen Zeitraum nach Baseline (Wochen 1 bis 4, 5 bis 8 oder 9 bis 12) während des doppelblinden Behandlungszeitraums Einträge im elektronischen Tagebuch aufweisen (mITT-Population).</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und für mindestens 1 Monat einen Post-Baselinewert zu monatlichen Migränetagen in der doppelblinden Behandlungsphase haben (FAS-Population).</p> <p>c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die an mindestens 10 Tagen eine Erhebung zu Migräne vorliegt (mITT-Population).</p> <p>d. In den Studien zu Atogepant fallen in diese Kategorie Patientinnen und Patienten mit multipler Abstammung.</p> <p>e. Bei der Studie ADVANCE handelt es sich um eine Studie, die nur an Studienzentren in den USA durchgeführt wurde</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie FOCUS stammen 14 % der Patientinnen und Patienten aus den USA und 86 % aus Europa.</p> <p>h. bezogen auf die 88 vs. 105 randomisierten Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation</p> <p>i. Für die Studien zu Atogepant handelt es sich um die durchschnittliche Anzahl von Kopfschmerztagen pro Monat in den letzten 3 Monaten, für LIBERTY und FOCUS handelt es sich um die Anzahl der Kopfschmerztage im letzten Monat.</p> <p>j. Ein Fehlschlagen der Therapie wurde von der Prüferin oder dem Prüfer auf Basis von mangelnder Wirksamkeit, Unverträglichkeit und / oder Nichteignung/Kontraindikation eingeschätzt.</p> <p>k. Es liegen lediglich für 54 von 63 vs. 44 von 54 Patientinnen und Patienten Angaben vor, obwohl das Merkmal zur Bildung der relevanten Teilpopulation herangezogen wurde. Per Definition der relevanten Teilpopulation dürften die fehlenden 9 vs. 10 Patientinnen und Patienten jedoch nicht nur 1 fehlgeschlagene medikamentöse Migräneprophylaxe erhalten haben; Patientinnen und Patienten mit mehr als 4 Therapien wurden nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p>l. zusätzlich mindestens 1 Nichteignung für eine Therapie mit Propranolol / Metoprolol, Topiramid, Flunarizin, Amitriptylin</p> <p>m. Anzahl bzw. Anteil Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation, die Triptane erhalten haben</p> <p>n. Es liegen nur Angaben für die Gesamtpopulation vor, Fremanezumab vs. Placebo: 86 % vs. 85 %</p>										

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	ELEVATE		ADVANCE		PROGRESS		LIBERTY		FOCUS	
	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Atogepant	Placebo	Erenumab	Placebo	Fremanezumab	Placebo
Charakteristikum Kategorie	N ^a = 123	N ^a = 127	N ^a = 26	N ^a = 17	N ^a = 63	N ^a = 54	N ^b = 86	N ^b = 104	N ^c = 388	N ^c = 195
<p>o. Es liegen nur Angaben für die Gesamtpopulation (mITT) vor; MW (SD) [Tage], Atogepant vs. Placebo: 7,5 (3,0) vs. 7,7 (3,4) in ELEVATE; 6,9 (3,2) vs. 6,5 (3,2) in ADVANCE.</p> <p>p. Es liegen nur Angaben für die Gesamtpopulation vor, Atogepant vs. Placebo: 63 % vs. 64 %</p> <p>q. In Bezug auf 27 vs. 18 Patientinnen und Patienten (mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation; Atogepant vs. Placebo)</p> <p>r. Es liegen nur Angaben für die Gesamtpopulation (mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation) vor, Atogepant vs. Placebo: 8 % vs. 4 % in ELEVATE; 13 % vs. 10 % in ADVANCE; 11 % vs. 11 % in PROGRESS</p> <p>CM: chronische Migräne; EM: episodische Migräne; FAS: Full Analysis Set; HIT: Headache Impact Test; k. A.: keine Angabe; m: männlich; mITT: modified Intent to Treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>										

Die Charakteristika der relevanten Teilpopulationen sind zwischen den Armen der einzelnen Studien weitgehend ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren in allen Studien durchschnittlich etwa 40 bis 45 Jahre alt, sowie mehrheitlich weiblich und weiß. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden überwiegend in Europa und Nordamerika in die Studien eingeschlossen, lediglich in der Studie PROGRESS waren auch asiatische Studienzentren beteiligt. Die Studie ADVANCE wurde ausschließlich in den USA durchgeführt.

In allen 5 Studien litten die Patientinnen und Patienten seit gut 20 Jahren an Migräne und hatten vor Studieneinschluss überwiegend 2 bis 3 medikamentöse Migräneprophylaxen erhalten. Sie benötigten überwiegend Akutmedikation zur Behandlung von Kopfschmerzen und waren entsprechend den Angaben aus dem HIT-6-Fragebogen zu Studienbeginn stark durch den Kopfschmerz beeinträchtigt.

Ein deutlicher Unterschied zwischen den Studien zeigt sich in dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne: Während in den Studien ELEVATE und ADVANCE sowie in der Studie LIBERTY ausschließlich Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne eingeschlossen wurden, lag der Anteil von Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne in der Studie FOCUS bei etwa 60 %. Die Studie PROGRESS untersuchte ausschließlich Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne. Entsprechend unterscheiden sich auch einzelne Krankheitscharakteristika, die mit dem zugrunde liegenden Migränetyp assoziiert sind, insbesondere die Anzahl der Migränetage/Monat, die in den Studien mit episodischer Migräne grundsätzlich geringer ist als in den Studien, in die auch (Studie FOCUS) oder ausschließlich (Studie PROGRESS) Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne eingeschlossen wurden. Zudem ist entsprechend auch die Anzahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Migräne in diesen Studien erhöht. In die Studien PROGRESS und FOCUS wurden auch Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch eingeschlossen, was bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne häufiger zu erwarten ist als bei Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne. In die Studie PROGRESS wurden zudem etwa 15 % der Patientinnen und Patienten mit 1 begleitenden prophylaktischen Therapie zur Behandlung der Migräne eingeschlossen. Eine detaillierte Diskussion der Unterschiede zwischen den Studien erfolgt in Abschnitt I 4.1.3 zur Beschreibung der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen für den indirekten Vergleich.

Angaben zu Studien- oder Therapieabbrüchen liegen für die relevanten Teilpopulationen der Studien nur teilweise vor. Der Anteil der Therapieabbrüche war in den Atogepant-Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS niedrig. Ebenso war der Anteil der Studienabbrüche bezogen auf die Gesamtpopulationen dieser 3 Studien sowie für die Studie LIBERTY gering.

I 4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Nachfolgend werden zentrale Aspekte die Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs betreffend über die in Abschnitt I 4.1.2 beschriebenen Studiencharakteristika hinaus diskutiert.

Studiendesign

Bei allen 5 vom pU für einen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegten Studien handelt es sich um multizentrische, doppelblinde RCTs mit überwiegend vergleichbarem Studiendesign, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer und / oder episodischer Migräne mit ≥ 4 Migränetagen im Monat eingeschlossen wurden.

Die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den Zeitraum einer 12-wöchigen placebokontrollierten Behandlungsphase erhoben und ausgewertet. Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen in den Studien LIBERTY und FOCUS für die 12-wöchige Behandlungsphase vor, während diese in den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS zu Atogepant zusätzlich zur 12-wöchigen Behandlungsphase eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase umfassen. Aufgrund der vergleichbar geringen Anzahl an Ereignissen bleibt dies in der vorliegenden Datensituation für den indirekten Vergleich jedoch ohne Konsequenz.

Die Zeiträume der Studiendurchführung unterscheiden sich geringfügig, stellen jedoch die Vergleichbarkeit der Studien für den indirekten Vergleich nicht infrage. Während die doppelblinden Behandlungsphasen der Studien auf der Vergleichsseite, LIBERTY und FOCUS, bereits im Zeitraum 2017 bis 2018 begonnen und abgeschlossen wurden, erfolgte die Durchführung der Studien auf Interventionsseite zwischen 2018 und 2022.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Für die Studien ELEVATE, LIBERTY und FOCUS war jeweils das Versagen von 2 bis 4 Vortherapien zur Migräneprophylaxe Voraussetzung für eine Studienteilnahme. Hingegen wurden in die Studien ADVANCE und PROGRESS Patientinnen und Patienten unabhängig davon eingeschlossen, ob sie zuvor eine medikamentöse Migräneprophylaxe erhalten haben oder ob sie auf eine vorausgegangene prophylaktische Therapie angesprochen bzw. diese nicht vertragen haben. Gemäß Studienprotokoll dieser beiden Studien sollten ca. 70 % der jeweiligen Studienpopulation bereits mindestens 1 vorangegangene prophylaktische Migränetherapie mit nachgewiesener Wirksamkeit erhalten haben.

Zur Bildung der relevanten Teilpopulationen für den indirekten Vergleich nutzt der pU für alle 5 Studien vergleichbare Definitionen, um die hinreichende Ähnlichkeit der berücksichtigten Patientinnen und Patienten sicher zu stellen. In Anlehnung an die vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Erenumab [23] und Fremanezumab [31] berücksichtigt der pU

dabei Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne) sowie Valproinsäure und Topiramamat als eine mögliche Option für eine fehlgeschlagene Migräneprophylaxe. Valproinsäure und Topiramamat berücksichtigt der pU dabei zusätzlich zu den für die vorliegende Fragestellung maßgeblichen Therapien (siehe Tabelle 4), da für die Studien LIBERTY und FOCUS keine Auswertungen ohne Berücksichtigung dieser Wirkstoffe vorliegen.

Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen der 3 Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS auf Interventionsseite sowie der beiden Studien LIBERTY und FOCUS auf Vergleichsseite sind Abschnitt I 4.1.2 zu entnehmen.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der relevanten Teilpopulationen sind zwischen den 5 Studien weitgehend vergleichbar. Unterschiede zwischen den Studien zeigen sich jedoch im Migränetyp der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und den damit verbundenen Merkmalen. In die Studien ELEVATE und ADVANCE auf Interventionsseite sowie LIBERTY auf Vergleichsseite wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen. Im Gegensatz dazu wurden in der Atogepant-Studie PROGRESS nur Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit chronischer Migräne untersucht. Die Studie FOCUS umfasst beide Migränetypen, wobei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne in der relevanten Teilpopulation bei etwa 60 % liegt. Die mittlere Anzahl der Migränetage pro Monat unterscheidet sich zwischen den Studien ebenfalls einhergehend mit dem zugrunde liegenden Migränetyp und liegt zu Studienbeginn bei etwa 9 Tagen für die Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne, bei fast dem Doppelten (18,0 bzw. 16,6 Tage) in der Studie PROGRESS für chronische Migräne und bei 14 Tagen in der Studie FOCUS mit gemischter Patientengruppe bezüglich des Migränetyps. Vergleichbare Unterschiede liegen ebenso für die Anzahl der Kopfschmerztag zu Studienbeginn vor.

Ein deutlicher Unterschied, der ebenso mit dem Migränetyp einhergeht, liegt im Anteil von Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch vor, definiert als Behandlung der akuten Migräne mit Triptanen oder Ergotaminen an ≥ 10 Tagen/Monat oder klassischen Analgetika (NSAIDs, Acetaminophen, Aspirin) an ≥ 15 Tagen/Monat. Eine Teilnahme an den Studien ELEVATE, ADVANCE und LIBERTY zu episodischer Migräne war für Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch nicht möglich, wohingegen die Teilnahme an den Studien PROGRESS und FOCUS für diese Patientengruppe möglich war. In der Gesamtpopulation der Studie PROGRESS lag der Anteil der davon betroffenen Patientinnen und Patienten bei 64 %, in der relevanten Teilpopulation der Studie FOCUS [39] bei etwa 50 %.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Der Brückenkomparator im vorliegenden indirekten Vergleich ist Placebo. Zusätzliche begleitende medikamentöse Therapien zur Akutbehandlung von Kopfschmerzen oder Migräneattacken waren in allen 5 Studien erlaubt. Zusätzlich bestand ausschließlich in der Studie PROGRESS gemäß Studienprotokoll für etwa 15 % der Patientenpopulation die Möglichkeit studienbegleitend 1 Wirkstoff mit nachgewiesener Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe zu erhalten, unter der Voraussetzung der Einnahme in stabiler Dosierung über mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn und guter Verträglichkeit. In allen anderen für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien war eine begleitende Therapie zur Migräneprophylaxe dagegen grundsätzlich ausgeschlossen. Zu nicht medikamentösen Verfahren zur Akuttherapie oder als Migräneprophylaxe in der Vortherapie bzw. studienbegleitend liegen für die 5 Studien nur sehr eingeschränkt Angaben vor. Zum Teil gab es dabei unterschiedliche Vorgaben für Akuttherapie und Prophylaxe (Details siehe Tabelle 7). Für die Studie FOCUS liegen keine Angaben zum Einsatz von nicht medikamentösen Maßnahmen vor, die Anwendung war jedoch nicht ausgeschlossen (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1.2).

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit. 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.

Die Beziehung zwischen episodischer und chronischer Migräne wird von den Autoren einer Publikation zu Unterschieden zwischen episodischer und chronischer Migräne als komplex angenommen [46]. So kann sich eine episodische Migräne zu einer chronischen Migräne entwickeln und auch umgekehrt. Die Autoren derselben Publikation beschreiben, dass die Unterscheidung zwischen episodischer und chronischer Migräne nicht klar sei, weisen aber darauf hin, dass die entsprechenden Gruppen sich unterscheiden (z. B. bezüglich Epidemiologie, Symptomen oder Komorbiditäten) [46].

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). Grundsätzlich wären als Sensitivitätsanalysen in der vorliegenden Datensituation indirekte Vergleiche getrennt nach Migränetyp von Interesse, d. h. ebenfalls separate Analysen für Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne. Da aus der Studie FOCUS für die relevante Teilpopulation jedoch keine getrennten Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit episodischer und chronischer Migräne vorliegen, sind solche Analysen nicht möglich.

Vom pU vorgelegte Analysen

Im Gegensatz zum Vorgehen der vorliegenden Nutzenbewertung führt der pU 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. Die Studie ADVANCE schließt er aus dieser Analyse mit der Begründung aus, dass die Studien ELEVATE und LIBERTY eine größtmögliche Vergleichbarkeit hinsichtlich des Studiendesigns zeigten und die relevante Teilpopulation aus der Studie ADVANCE im Vergleich zur Studie ELEVATE nur ein geringes Gewicht hätte. Einen indirekten Vergleich unter Berücksichtigung der Studien ELEVATE und ADVANCE auf Interventions- und LIBERTY auf Vergleichsseite stellt der pU unter Verweis auf konsistente Ergebnisse bei homogener Datenlage in Anhang 4-G zu Modul 4 A des Dossiers ergänzend dar.

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. Der resultierende Studienpool enthält damit auf Interventionsseite einen Anteil von etwa 70 % der Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne und etwa 30 % mit chronischer Migräne. Demgegenüber umfasst die relevante Teilpopulation der Studie FOCUS einen Anteil von etwa 40 % mit episodischer und etwa 60 % mit chronischer Migräne.

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. Zudem wird bei gemeinsamer Betrachtung der Studien LIBERTY und FOCUS die Ähnlichkeit der Populationen hinsichtlich des Migränetyps auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs noch erhöht mit einem Anteil von Patientinnen und Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne von jeweils etwa 50 % auf der Vergleichsseite.

Abweichend vom pU wird wie zuvor beschrieben der indirekte Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab unter Berücksichtigung aller 5 Studien als Hauptanalyse betrachtet.

I 4.1.4 Methodik zur Durchführung des indirekten Vergleichs

Der pU beschreibt, dass zur Durchführung der adjustierten indirekten Vergleiche der methodische Ansatz von Bucher eingesetzt wurde [5].

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 Varianz zwischen den Studien bestimmt er auf Basis der Paule-Mandel-Methode. Das Vorliegen von Heterogenität überprüft der pU mittels Q-Test.

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, wie in Abschnitt I 4.1.3 beschrieben, 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.

Da sich in der vorliegenden Datensituation selbst unter Verwendung eines Modells mit festem Effekt für die metaanalytische Zusammenfassung auf Atogepant-Seite in den vom pU vorgelegten Analysen zum indirekten Vergleich für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zeigt, bleibt das Vorgehen des pU für das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Aus den Ergebnissen 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 (siehe Abschnitt I 4.2.3).

I 4.1.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Atogepant vs. Placebo							
ELEVATE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADVANCE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROGRESS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo							
LIBERTY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FOCUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien und der indirekten Vergleiche auf den deutschen Versorgungskontext aus. Dafür sprechen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS sowie zentrale Aspekte der Studiendurchführung. Die Studien seien in nordamerikanischen und europäischen Studienzentren durchgeführt worden. Es seien Patientinnen und Patienten betrachtet worden, bei denen ≥ 2 in Deutschland zugelassene bzw. in der deutschen Leitlinie als Medikamente mit hoher Evidenz empfohlene Migräne-Prophylaktika versagt hätten oder die für diese nicht geeignet gewesen seien. Dadurch werde die jeweilige Teilpopulation auf solche Patientinnen und Patienten beschränkt, die den deutschen Versorgungskontext bestmöglich abbildeten. Die Anwendung von Atogepant entspreche der deutschen Fachinformation. Zur Beurteilung des Therapieansprechens seien in den Studien valide Instrumente zum Einsatz gekommen, die auch im klinischen Alltag in Deutschland verwendet würden und u. a. in der deutschen Migräneleitlinie Erwähnung fänden. Auch hinsichtlich der zentralen Einschlusskriterien der Studienpopulation ergäben sich keine wesentlichen

Abweichungen gegenüber der in Deutschland relevanten Zielpopulation der Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Die bei den Patientinnen und Patienten ermittelten Baselinewerte entsprächen im Wesentlichen den in der Literatur beschriebenen Werten. So sei aus der Literatur bekannt, dass Migräne häufig im Alter zwischen 20 und 50 Jahren auftrete. Dabei seien Frauen häufiger betroffen als Männer. Diese Alters- und Geschlechtsverteilung spiegele sich auch in den Baseline-Daten der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS wider.

Die Studien LIBERTY und FOCUS seien bereits zur Nutzenbewertung von Erenumab bzw. Fremanezumab herangezogen worden. Aufgrund der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Studienpopulationen lasse sich auf eine gute Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik, gemessen über die Migränetage/Monat
 - allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben über den Headache Impact Test-6 (HIT-6)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den Migraine-Specific-Quality-of-Life(MSQoL)-Fragebogen
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen (ja / nein) und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist (ja / nein).

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab

Vergleich Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (Migränetage/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL)	SUES	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Atogepant vs. Placebo								
ELEVATE	ja ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c
ADVANCE	ja ^b	ja	ja	ja	ja	ja ^b	ja	nein ^c
PROGRESS	ja ^b	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo								
LIBERTY	ja ^b	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	nein ^f
FOCUS	ja ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^g
Indirekter Vergleich durchführbar	nein ^h	nein ⁱ	ja	ja	ja	ja	ja	nein

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. In der relevanten Teilpopulation trat kein Ereignis für diesen Endpunkt auf.
c. Der pU gibt an, dass er auf die Darstellung der UE nach SOC und PT für die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS verzichtet, da für die Vergleichsseite nur unvollständige Auswertungen zu UEs zur Verfügung stehen.
d. Es liegen keine Ergebnisse zur relevanten Operationalisierung (Reduktion der Migränetage / Monat um ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline in Monat 3) vor.
e. Endpunkt nicht erhoben
f. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.
g. keine vollständigen Auswertungen zu UEs vorhanden. Daten liegen nur auf SOC-Ebene und nicht auf PT-Ebene vor, eine auf vollständigen Daten basierende Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.
h. In der relevanten Teilpopulation trat in keiner der Studien ein Ereignis für diesen Endpunkt auf. Daher wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet.
i. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe nachfolgender Text, Tabelle 11 und Abschnitt I 4.2.2)

HIT-6: Headache Impact Test-6; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Gesamtmortalität

In den relevanten Teilpopulationen aller 5 Studien trat kein Ereignis zu diesem Endpunkt auf. Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde für diesen Endpunkt daher verzichtet.

Symptomatik – Migränetage/Monat

Die Beurteilung des Endpunkts Symptomatik erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Grundlage der Migränetage/Monat. Die Angaben wurden von den Patientinnen und Patienten in allen 5 Studien täglich in ihrem elektronischen Patiententagebuch erfasst. Vor dem Hintergrund der Symptomlast der Patientinnen und Patienten in den Studien stellt die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, unabhängig davon, ob eine episodische Migräne oder eine chronische Migräne vorliegt, ein angemessenes Responsekriterium dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist daher die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ relevant. Dargestellt wird die Reduktion im Vergleich zu Baseline in Monat 3, da zu dieser Operationalisierung Auswertungen für beide Studien auf der Vergleichsseite vorliegen. Auswertungen zu dieser Operationalisierung sind grundsätzlich auch für die Interventionsseite möglich, wurden vom pU allerdings nur für die Studien ELEVATE und ADVANCE vorgelegt, nicht aber für die Studie PROGRESS. Dies würde dazu führen, dass auf Interventionsseite ausschließlich Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne berücksichtigt werden, während auf Vergleichsseite aus der Studie FOCUS auch Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne eingehen. Um eine hinreichende Ähnlichkeit im indirekten Vergleich zu erreichen, können für diesen Endpunkt daher ausschließlich die Ergebnisse zum Vergleich von Atogepant mit Erenumab auf Basis der Studien ELEVATE und ADVANCE vs. LIBERTY berücksichtigt werden. Da die Ergebnisse zu diesem Endpunkt aus der Studie LIBERTY die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt (siehe Tabelle 11 und Abschnitt I 4.2.2), wird der indirekte Vergleich für diesen Endpunkt jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ oder 100% sind keine Auswertungen über alle 5 Studien möglich, da für die beiden Studien auf der Vergleichsseite nur Auswertungen zu unterschiedlichen Operationalisierungen vorliegen (Studie LIBERTY: Auswertungen zur Reduktion gegenüber Baseline in Monat 3; Studie FOCUS: Auswertungen zur Reduktion gegenüber Baseline gemittelt über 12 Wochen). Da für die Auswertungen der Studien auf der Vergleichsseite dabei jeweils das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt wird, ist für die Ergebnisse zu beiden Operationalisierungen die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Damit ist auch der adjustierte indirekte Vergleich für diese Operationalisierungen jeweils nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Da eine Analyse zum indirekten Vergleich für die Reduktion der Migränetage/Monat nur unter Berücksichtigung aller 5 Studien in den Auswertungen möglich ist, wird in der vorliegenden Bewertung auf eine Darstellung der

Ergebnisse der einzelnen Studien zur Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 75\%$ oder 100% verzichtet.

Stetige Auswertungen zur Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3 mittels gemischtem Modell für wiederholte Messungen liegen ebenso wie die Auswertungen zur Reduktion der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$ in Monat 3 zwar für beide Studien auf der Vergleichsseite vor, wurden vom pU jedoch für die Studie PROGRESS nicht vorgelegt. Ein indirekter Vergleich ist für diese Operationalisierung damit ebenfalls nicht durchführbar.

Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

In den relevanten Teilpopulationen aller Studien traten insgesamt sehr wenige Ereignisse für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs auf. In der vorliegenden Datensituation wird daher auf eine Betrachtung der Sensitivitätsanalysen zum indirekten Vergleich, 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) verzichtet.

Spezifische UEs

Der pU gibt an, dass er auf die Darstellung der UEs nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) für die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS verzichtet, da für die Vergleichsseite nur unvollständige Auswertungen zu UEs zur Verfügung stehen. Für die Studie LIBERTY zu Erenumab liegen zwar Angaben zu häufigen UEs mit Schwellenwert 10% in der vorangegangenen Nutzenbewertung vor, es wurden jedoch keine spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert [28]. Für die Studie FOCUS zu Fremanezumab sind für die relevante Teilpopulation lediglich Daten zu UEs auf der Ebene der SOC verfügbar. Angaben zu PT liegen nicht vor [31]. Eine auf vollständigen Daten basierende Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (Migränetage/Monat)	Allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Atogepant vs. Placebo									
ELEVATE	N	N	H ^b	N	H ^c	N	N	N	– ^d
ADVANCE	N	N	H ^{b, e}	N	N	N	N	N	– ^d
PROGRESS	N	N	– ^f	N	H ^c	N	N	N	– ^d
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo									
LIBERTY	N	N	H ^{b, g}	N	N	– ^h	N	N	– ⁱ
FOCUS	N	N	H ^b	N	N	N	N	N	– ^j

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. Für die relevante Teilpopulation liegen keine ausreichenden Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vor, zur Erläuterung siehe nachfolgenden Textabschnitt.
c. vermutlich hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 10 %); es wird davon ausgegangen, dass nur Patientinnen und Patienten mit Baselinewert und mindestens 1 Post-Baseliniwert in die Auswertung eingingen; in den Studien ELEVATE und PROGRESS lagen zu Baseline nur für 60 % vs. 64 % bzw. 50 % vs. 41 % der in die relevante Teilpopulation Randomisierten Werte vor; Aufgrund der jeweils in beiden Armen ähnlichen Anteile und der Doppelblindheit der Studien wird davon ausgegangen, dass das Fehlen der Werte nicht im stärkeren Zusammenhang mit der Behandlung steht. Daher werden die Ergebnisse zwar herangezogen, ihr Verzerrungspotenzial wird aber dennoch jeweils als hoch eingestuft.
d. Der pU gibt an, dass er auf die Darstellung der UE nach SOC und PT für die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS verzichtet, da für die Vergleichsseite nur unvollständige Auswertungen zu UEs zur Verfügung stehen.
e. hoher und sich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidender Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten
f. Es liegen keine Ergebnisse zur relevanten Operationalisierung (Reduktion der Migränetage / Monat um ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline in Monat 3) vor.
g. keine Angaben zum Anteil NRI-ersetzter Werte
h. Endpunkt nicht erhoben
i. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert
j. keine vollständigen Auswertungen zu UEs vorhanden. Daten liegen nur auf SOC-Ebene und nicht auf PT-Ebene vor, eine auf vollständigen Daten basierende Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich.

HIT-6: Headache Impact Test-6; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; H: hoch; N: niedrig; NRI: Non-Responder-Imputation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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.

Der Endpunkt wurden in allen Studien über das von den Patientinnen und Patienten täglich zu führende elektronische Migränetagebuch erhoben.

In den Atogepant-Studien qualifizierten sich diejenigen Patientinnen und Patienten für eine Randomisierung, wenn sie mindestens 28 Tage in der Screening-/Baselinephase waren und währenddessen an mindestens 20 Tagen einen Eintrag im Tagebuch vorgenommen haben. Nach der Randomisierung mussten im weiteren Studienverlauf in 3 aufeinanderfolgenden Zeitfenstern von jeweils 4 Wochen (d. h. 28 Tage) an mindestens 14 Tagen pro Zeitfenster Erhebungen vorliegen. Wenn für weniger als 14 Tage Erhebungen vorlagen, galt bei der Patientin bzw. dem Patienten die Anzahl von Migränetagen für dieses 4-Wochen-Fenster als fehlend. Wenn in einem 4-Wochen-Zeitfenster einer Patientin bzw. eines Patienten für mindestens 14, aber weniger als 28 Tage Erhebungen vorlagen, wurde der Anteil der Migränetage bezogen auf die Tage mit Erhebung bestimmt und anschließend auf das 4-Wochen-Fenster übertragen.

Der pU legt lediglich Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten für das jeweilige 4-Wochen-Fenster ein Wert vorliegt. Bei diesen Patientinnen und Patienten kann jedoch an bis zu 14 Tagen eine Erhebung gefehlt haben. Eine Aufbereitung zur Verteilung der Anzahl von Tagen ohne Erhebung legt der pU nicht vor. Würde bei einem hohen Anteil der Patientinnen und Patienten Erhebungen an vielen Tagen fehlen, könnte dies zu einer bedeutsamen Verzerrung führen, da die monatlichen Migränetage entsprechend des Anteils der Migränetage unter den dokumentierten Tagen auf das entsprechende 4-Wochen-Fenster umgelegt wurden.

In den Atogepant-Studien wurden bei der Auswertung der Morbiditätsendpunkte randomisierte Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben und für die in mindestens 1 4-Wochen-Zeitfenster nach Baseline an mindestens 14 Tagen Einträge im elektronischen Tagebuch vorliegen. Bei der Studie ELEVATE gingen aus diesem Grund 3 (2,4 %) der in den Atogepant-Arm vs. 2 (1,6 %) der in den Placeboarm Randomisierten nicht in die Auswertung ein; bei der Studie ADVANCE war es jeweils 1 Patientin bzw. Patient (3,7 % vs. 5,6 %).

Darüber hinaus hat der pU bei der Auswertung der Reduktion der Migränetage/Monat bei einem Teil der Studien Ersetzungen fehlender Werte vorgenommen, wenn an weniger als 14 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen. So erfolgte die Auswertung bei der Studie ELEVATE unter Anwendung einer Non-Responder-Imputation (NRI) bei

Patientinnen und Patienten, für die an weniger als 14 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen (9 vs. 3). Insgesamt wurde also bei 9,5 % vs. 3,9 % der Randomisierten entweder der fehlende Wert ersetzt oder sie wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.

Bei der Studie ADVANCE erfolgte bei Patientinnen und Patienten, für die an weniger als 14 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen (3 vs. 0), keine Ersetzung. Damit wurden insgesamt 14,8 % vs. 5,6 % der Randomisierten nicht in der Auswertung der Reduktion der Migränetage/Monat berücksichtigt. Dieser hohe und sich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidende Anteil unberücksichtigter Patientinnen und Patienten stellt für das Ergebnis der Studie ADVANCE einen weiteren verzerrenden Aspekt dar.

Die Angaben zur Anzahl von Tagen ohne Erhebung liegen auch für die Studien LIBERTY und FOCUS nicht vor, was bereits in den Nutzenbewertungen zu Erenumab [28] und Fremanezumab [38] beschrieben wurde.

Bei der Studie LIBERTY erfolgte die Auswertung unter Anwendung einer NRI bei Patientinnen und Patienten, für die an weniger als 14 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen (es liegen keine Angaben zu den Anteilen vor), bei der Studie FOCUS: unter Anwendung einer Last-observation-carried-forward-Imputation bei Patientinnen und Patienten, für die an weniger als 10 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen (bezogen auf die relevante Teilpopulation 2,6 % vs. 4,6 %). Für das Ergebnis aus der Studie LIBERTY stellen die fehlenden Angaben zum Anteil ersetzter Werte einen weiteren verzerrenden Aspekt dar.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden die Ergebnisse aus den Studien ELEVATE und PROGRESS trotz des hohen Anteils fehlender Werte insbesondere zu Studienbeginn zwar herangezogen, weil aufgrund der in beiden Armen ähnlichen Anteile und der Doppelblindheit der Studie davon ausgegangen wird, dass das Fehlen der Werte nicht im stärkeren Zusammenhang mit der Behandlung steht. Das Verzerrungspotenzial wird aber dennoch 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.

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Atogepant mit Erenumab oder Fremanezumab zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch

eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu den dargestellten Metaanalysen befinden sich in I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^{b, c}					
Atogepant vs. Placebo					
ELEVATE	125	0 (0)	128	0 (0)	–
ADVANCE	27	0 (0)	18	0 (0)	–
PROGRESS	64	0 (0)	56	0 (0)	–
Gesamt					–
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo					
LIBERTY	86	0 (0)	104	0 (0)	–
FOCUS	388	0 (0)	195	0 (0)	–
Gesamt					–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab					
					–

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Symptomatik: Migränetage/Monat					
Reduktion um ≥ 50 % gegenüber Baseline in Monat 3					
Atogepant vs. Placebo					
ELEVATE ^d	123	67 (54,4)	127	39 (30,7)	1,77 [1,30; 2,41]; < 0,001 ^e
ADVANCE ^d	23	16 (69,6)	17	4 (23,5)	2,96 [1,20; 7,26]; 0,004 ^e
PROGRESS	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo					
LIBERTY ^f	86	26 (30,2)	104	14 (13,5)	2,25 [1,25; 4,03]; 0,005
FOCUS ^f	387 ^g	152 (39,3) ^g	195	33 (17)	2,32 [1,66; 3,24]; < 0,001 ^h
Gesamt					k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab					
					k. A. ⁱ
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
<i>Atogepant vs. Placebo</i>					
<i>ELEVATE/ADVANCE, Gesamt</i>					<i>1,87 [1,40; 2,50]; < 0,001^j</i>
<i>Erenumab vs. Placebo</i>					
<i>LIBERTY</i>					<i>2,25 [1,25; 4,03]; 0,005</i>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Atogepant vs. Erenumab					
					_k

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen^c					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Atogepant vs. Placebo					
ELEVATE	125	68 (54,4)	128	70 (54,7)	–
ADVANCE	27	12 (44,4)	18	13 (72,2)	–
PROGRESS	64	39 (60,9)	56	31 (55,4)	–
Gesamt					–
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo					
LIBERTY	86	52 (60,5)	104	61 (58,7)	–
FOCUS	388	208 (53,6)	195	101 (51,8)	–
Gesamt					–
SUEs					
Atogepant vs. Placebo					
ELEVATE	125	4 (3,2)	128	0 (0)	9,21 [0,50; 169,38] ^l ; 0,044 ^e
ADVANCE	27	0 (0)	18	0 (0)	–
PROGRESS	64	1 (1,6)	56	0 (0)	2,63 [0,11; 63,31] ^l ; 0,515 ^e
ELEVATE/PROGRESS, Gesamt					5,20 [0,61; 44,56]; 0,132 ^j
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo					
LIBERTY	86	2 (2,3)	104	1 (1,0)	2,42 [0,22; 26,22]; 0,592
FOCUS	388	4 (1,0)	195	3 (1,5)	0,67 [0,15; 2,96]; 0,625
Gesamt					0,96 [0,27; 3,40]; 0,950 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^m:					
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab					5,42 [0,45; 65,54]; 0,184

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs					
Atogepant vs. Placebo					
ELEVATE	125	2 (1,6)	128	1 (0,8)	2,05 [0,19; 22,30]; 0,601 ^e
ADVANCE	27	1 (3,7)	18	1 (5,6)	0,67 [0,04; 9,99]; 0,808 ^e
PROGRESS	64	2 (3,1)	56	2 (3,6)	0,88 [0,13; 6,01]; 0,975 ^e
Gesamt					1,07 [0,29; 3,98]; 0,920 ^j
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo					
LIBERTY	86	0 (0)	104	2 (1,9)	0,24 [0,01; 4,96] ^l ; 0,228
FOCUS	388	3 (0,8)	195	2 (1,0)	0,75 [0,13; 4,47]; 0,829
Gesamt					0,57 [0,12; 2,64]; 0,470 ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^m:					
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab					1,89 [0,25; 14,24]; 0,538
<p>a. p-Wert auf Studienebene: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [47])</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. umfasst sind Ereignisse, die innerhalb der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase aufgetreten sind; für ELEVATE / ADVANCE / PROGRESS sind zusätzlich Ereignisse umfasst, die innerhalb der 4-wöchigen Follow-up-Phase aufgetreten sind</p> <p>d. ELEVATE: Die Auswertung erfolgte unter Anwendung einer Non-Responder-Imputation bei Patientinnen und Patienten, für die an weniger als 14 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen (Details siehe Abschnitt I 4.2.2). ADVANCE: Die Auswertung erfolgte ohne Ersetzung bei Patientinnen und Patienten, für die an weniger als 14 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen (Details siehe Abschnitt I 4.2.2).</p> <p>e. eigene Berechnung von p-Wert</p> <p>f. LIBERTY: Die Auswertung erfolgte unter Anwendung einer Non-Responder-Imputation bei Patientinnen und Patienten, für die an weniger als 14 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen (Details siehe Abschnitt I 4.2.2). FOCUS: Die Auswertung erfolgte unter Anwendung einer Last-observation-carried-forward-Imputation bei Patientinnen und Patienten, für die an weniger als 10 Tagen in Monat 3 Einträge im elektronischen Tagebuch vorlagen (Details siehe Abschnitt I 4.2.2).</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>h. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [47]).</p> <p>i. Der pU legt für die Studie PROGRESS und daher auch für den indirekten Vergleich über alle 5 Studien keine Auswertungen vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1).</p> <p>j. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>k. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 11 und Abschnitt I 4.2.2)</p> <p>l. Berechnung von RR und KI mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen. Mögliche Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>m. indirekter Vergleich nach Bucher [5]</p>					

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	
Endpunkt Vergleich Studie							
Morbidität							
<i>Symptomatik: Migränetage/Monat (Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3) (ergänzend dargestellt)</i>							
<i>Atogepant vs. Placebo</i>							
<i>ELEVATE</i>	123	8,9 (2,4)	-4,1 (0,4)	127	9,5 (2,3)	-2,3 (0,4)	-1,80 [-2,91; -0,69]; 0,002
<i>ADVANCE</i>	26	8,5 (2,5)	-4,2 (0,9)	17	7,9 (2,0)	-1,1 (1,1)	-3,11 [-5,91; -0,31]; 0,030
<i>PROGRESS</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Gesamt</i>							k. A.
<i>Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo</i>							
<i>LIBERTY</i>	86	9,1 (2,3)	-1,6 (0,5)	104	9,1 (2,5)	-0,1 (0,4)	-1,51 [-2,73; -0,28]; 0,016
<i>FOCUS</i>	387 ^c	14,3 (5,4) ^c	-4,1 (0,3) ^c	195	14,2 (5,9)	-1,0 (0,5)	-3,1 [-4,26; -1,94]; < 0,001 ^c
<i>Gesamt</i>							k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:							
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab							
k. A. ^d							
Sensitivitätsanalyse							
<i>Atogepant vs. Placebo</i>							
<i>ELEVATE/ ADVANCE, Gesamt</i>							-1,98 [-3,01; -0,95]; < 0,001 ^e
<i>Erenumab vs. Placebo</i>							
<i>LIBERTY</i>	86	9,1 (2,3)	-1,6 (0,5)	104	9,1 (2,5)	-0,1 (0,4)	-1,51 [-2,73; -0,28]; 0,016
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:							
Atogepant vs. Erenumab							
f							

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	
allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6⁸) (Woche 12)							
<i>Atogepant vs. Placebo</i>							
ELEVATE	k. A. ^h	64,6 (4,3)	-10,8 (0,8)	k. A. ^h	64,8 (4,1)	-4,8 (0,8)	-5,99 [-8,02; -3,96]; < 0,001
ADVANCE	k. A. ^h	63,1 (4,8)	-9,1 (1,3)	k. A. ^h	64,6 (3,9)	-3,3 (1,6)	-5,83 [-10,01; -1,64]; 0,007
PROGRESS	k. A. ^h	64,5 (4,7)	-7,8 (1,0)	k. A. ^h	66,3 (3,5)	-4,1 (1,1)	-3,67 [-6,50; -0,83]; 0,012
Gesamt							-5,29 [-6,82; -3,75]; < 0,001 ^e
<i>Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo</i>							
LIBERTY	86	62,5 (3,9)	-6,1 (0,7)	104	62,2 (5,2)	-2,5 (0,5)	-3,60 [-5,30; -1,90]; < 0,001
FOCUS	388	64,2 (4,4)	-6,05 (0,5) ^c	195	64,0 (5,2)	-2,3 (0,7)	-3,37 [-4,45; -2,30]; < 0,001
Gesamt							-3,44 [-4,34; -2,53]; < 0,001 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab							
							-1,85 [-3,64; -0,07]; 0,042 SMD ^{j, k} : -0,17 [-0,33; -0,01]
<i>Sensitivitätsanalyse</i>							
<i>Atogepant vs. Placebo</i>							
<i>ELEVATE/ ADVANCE, Gesamt</i>							-5,96 [-7,79; -4,13]; < 0,001 ^e
<i>Erenumab vs. Placebo</i>							
LIBERTY	86	62,5 (3,9)	-6,1 (0,7)	104	62,2 (5,2)	-2,5 (0,5)	-3,60 [-5,30; -1,90]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Atogepant vs. Erenumab							
							-2,36 [-4,85; 0,14]; 0,064

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	
Endpunkt							
Vergleich							
Studie							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ¹) (Woche 12)							
Atogepant vs. Placebo							
ELEVATE	k. A. m	77,1 (12,9)	7,0 (1,4)	k. A. ^m	75,9 (14,0)	5,0 (1,4)	1,97 [-1,80; 5,74]; 0,304
ADVANCE	k. A. m	79,0 (16,2)	3,2 (2,5)	k. A. ^m	83,8 (15,5)	3,31 (3,0)	-0,10 [-7,89; 7,70]; 0,980
PROGRESS	k. A. m	59,8 (23,0)	7,6 (3,2)	k. A. ^m	62,1 (15,9)	5,1 (3,6)	2,58 [-6,55; 11,71]; 0,575
Gesamt							1,70 [-1,48; 4,88]; 0,295 ^e
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo							
LIBERTY	86	79,7 (16,8)	2,1 (2,1)	104	77,5 (19,9)	0,8 (1,8)	1,35 [-4,18; 6,88]; 0,630
FOCUS	388	69,6 (21,2)	5,45 (1,3) ^{n, c}	195	70,1 (20,1)	1,2 (1,8) ⁿ	4,22 [1,28; 7,17]; 0,005 ⁿ
Gesamt							3,59 [0,99; 6,19]; 0,007 ^e
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab							
							-1,89 [-5,99; 2,22]; 0,368
Sensitivitätsanalyse							
Atogepant vs. Placebo							
ELEVATE/ ADVANCE, Gesamt							1,58 [-1,82; 4,97]; 0,362 ^e
Erenumab vs. Placebo							
LIBERTY	86	79,7 (16,8)	2,1 (2,1)	104	77,5 (19,9)	0,8 (1,8)	1,35 [-4,18; 6,88]; 0,630
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Atogepant vs. Erenumab							
							0,23 [-6,26; 6,72]; 0,945

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	
Endpunkt Vergleich Studie							MWD [95 %-KI]; p-Wert^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MSQoL ^l (Woche 12)							
Einschränkung der Rollenfunktion							
Atogepant vs. Placebo							
ELEVATE	k. A. ^h	41,5 (16,5)	32,3 (1,9)	k. A. ^h	42,8 (15,7)	15,0 (2,0)	17,27 [12,09; 22,45]; < 0,001
ADVANCE	k. A. ^h	50,4 (16,4)	31,1 (4,1)	k. A. ^h	43,2 (16,6)	15,2 (5,0)	15,89 [3,04; 28,74]; 0,016
PROGRESS	k. A. ^h	42,2 (18,5)	22,9 (2,9)	k. A. ^h	35,6 (18,5)	14,3 (3,2)	8,59 [0,37; 16,81]; 0,041
Gesamt							14,92 [10,77; 19,06]; < 0,001 ^e
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo							
LIBERTY	–	–	–	–	–	–	–
FOCUS	388	47,6 (17,4)	17,7 (1,4) ^c	195	47,6 (19,0)	8,7 (1,9)	9,06 [5,77; 12,35]; < 0,001
Gesamt							–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab							5,86 [0,56; 11,15]; 0,030 SMD ^{j, k} : 0,18 [0,02; 0,35]

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt-kategorie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	
MSQoL ^l (Woche 12)							
Verhinderung der Rollenfunktion							
Atogepant vs. Placebo							
ELEVATE	k. A. ^h	53,6 (21,9)	28,3 (1,8)	k. A. ^h	56,0 (21,1)	14,6 (1,9)	13,72 [8,83; 18,62]; < 0,001
ADVANCE	k. A. ^h	67,6 (17,4)	23,0 (3,5)	k. A. ^h	60,3 (23,9)	15,5 (4,2)	7,44 [-3,55; 18,43]; 0,182
PROGRESS	k. A. ^h	56,0 (22,9)	21,9 (2,7)	k. A. ^h	53,6 (24,4)	12,1 (3,1)	9,79 [1,94; 17,64]; 0,015
Gesamt							11,97 [8,09; 15,86]; < 0,001 ^e
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo							
LIBERTY	–	–	–	–	–	–	–
FOCUS	388	63,2 (20,4)	13,8 (1,3) ^c	195	64,2 (21,0)	8,0 (1,7)	5,81 [2,82; 8,80]; < 0,001
Gesamt							–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab							6,16 [1,26; 11,07]; 0,014 SMD ^{j, k} : 0,21 [0,04; 0,38]

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	
Endpunkt Vergleich Studie							MWD [95 %-KI]; p-Wert^b
MSQoL ^l (Woche 12)							
Emotionale Funktion							
Atogepant vs. Placebo							
ELEVATE	k. A. ^h	57,1 (26,5)	25,4 (2,0)	k. A. ^h	58,1 (24,7)	13,1 (2,0)	12,35 [7,04; 17,66]; < 0,001
ADVANCE	k. A. ^h	54,8 (27,0)	29,7 (4,6)	k. A. ^h	57,1 (20,8)	15,8 (5,6)	13,88 [-0,59; 28,35]; 0,060
PROGRESS	k. A. ^h	50,3 (27,3)	22,9 (2,9)	k. A. ^h	48,2 (27,9)	13,6 (3,3)	9,28 [0,92; 17,65]; 0,030
Gesamt							11,68 [7,40; 15,96]; < 0,001 ^e
Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo							
LIBERTY	–	–	–	–	–	–	–
FOCUS	388	60,6 (23,9)	15,2 (1,5) ^c	195	60,6 (25,3)	6,1 (2,1)	9,14 [5,52; 12,77]; < 0,001
Gesamt							–
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab							
							2,54 [-3,07; 8,15]; 0,375
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und in Monat 3 bzw. Woche 12) können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b. wenn nicht anders angegeben, MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM							
▫ ELEVATE: adjustiert bezüglich Baselinewert, Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 / > 2) und Anzahl der Migränetage (4 bis < 8 / ≥ 8) (entfällt, beim Endpunkt Symptomatik: Migränetage/Monat)							
▫ ADVANCE: adjustiert bezüglich Baselinewert							
▫ PROGRESS: adjustiert bezüglich Baselinewert, Region und Medikamentenübergebrauch							
▫ LIBERTY: adjustiert bezüglich Baselinewert und Krankheitsschwere (4 bis 7 Migränetage/Monat / 8 bis 14 Migränetage/Monat)							
▫ FOCUS: es wird von Adjustierung bezüglich Baselinewert, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp und Jahre seit Beginn der Migräne ausgegangen							
c. eigene Berechnung							
d. Der pU legt für die Studie PROGRESS und daher auch für den indirekten Vergleich über alle 5 Studien keine Auswertungen vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1).							
e. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)							
f. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 11 und Abschnitt I 4.2.2)							

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich: Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab			Placebo			Gruppenunterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung in Monat 3 bzw. Woche 12 MW (SE) ^b	
Endpunkt Vergleich Studie							MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>g. Niedrigere Werte bedeuten eine geringere allgemeine Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz (Wertebereich der Skala: 36 bis 78); im direkten Vergleich entspricht ein negativer Gruppenunterschied einem Vorteil für Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab. Im indirekten Vergleich entspricht ein negativer Effekt einem Vorteil für Atogepant.</p> <p>h. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich in der Auswertung berücksichtigt wurden; es wird davon ausgegangen, dass diejenigen Patientinnen und Patienten eingingen, für die der Baselinewert und mindestens 1 Post-Baselinewert vorliegt. Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens in der Auswertung berücksichtigt wurden, da für sie der Baselinewert und der Wert für Woche 12 vorliegt (Atogepant vs. Placebo): 116 vs. 123 in ELEVATE, 23 vs. 16 in ADVANCE, 60 vs. 47 in PROGRESS</p> <p>i. indirekter Vergleich nach Bucher [5]</p> <p>j. Der pU bestimmt die SMD basierend auf der aus dem indirekten Vergleich resultierenden MWD inkl. KI. Ob zur Bestimmung der SMD die Anzahl ausschließlich derjenigen Patientinnen und Patienten verwendet wurde, deren Erhebungen auch bei der Bestimmung der MWD eingingen, bleibt unklar. Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz, da das vom pU verwendete Verfahren zur Durchführung des indirekten Vergleichs in der vorliegenden Situation ohnehin nicht adäquat ist (siehe Abschnitt I 4.1.4).</p> <p>k. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>l. höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Wertebereich der Skala: 0 bis 100) bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Wertebereich der Skala: Einschränkung der Rollenfunktion 7 bis 42, Verhinderung der Rollenfunktion 4 bis 24, Emotionale Funktion 3 bis 18); im direkten Vergleich entspricht ein positiver Gruppenunterschied einem Vorteil für Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab. Im indirekten Vergleich entspricht ein positiver Effekt einem Vorteil für Atogepant.</p> <p>m. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich in der Auswertung berücksichtigt wurden; es wird davon ausgegangen, dass diejenigen Patientinnen und Patienten eingingen, für die der Baselinewert und mindestens 1 Post-Baselinewert vorliegt. Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens in der Auswertung berücksichtigt wurden, da für sie der Baselinewert und der Wert für Woche 12 vorliegt (Atogepant vs. Placebo): 69 vs. 73 in ELEVATE, 23 vs. 16 in ADVANCE, 27 vs. 21 in PROGRESS (Details siehe Abschnitt I 4.2.2).</p> <p>n. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA; es wird von einer Adjustierung bezüglich Baselinewert, Geschlecht, geographische Region, Therapieversager, Migränetyp und Jahre seit Beginn der Migräne ausgegangen</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; HIT-6: Headache Impact Test-6; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intent to Treat; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Wie in Abschnitt I 4.1.4 beschrieben, wäre in der vorliegenden Datensituation für die Durchführung eines indirekten Vergleichs 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 in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellten 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.

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Atogepant liegen keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. Somit sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Atogepant mit Erenumab oder Fremanezumab möglich.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Dies ist darin begründet, dass der pU zwar SMDs vorlegt, diese jedoch bei den Endpunkten, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, für die Einschätzung dazu, ob diese Unterschiede relevant sind, nicht heranzieht.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 14 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 14: 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
<p>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.</p> <p>b. Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 infrage.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-28_galcanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Lilly Deutschland. Galcanezumab (Emgality); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#tab/dossier>.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
6. Abbvie. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in Participants with Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments (ELEVATE); study 3101-304-002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
7. Abbvie. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in Participants with Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments (ELEVATE); study 3101-304-002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.
8. Allergan. Atogepant for Prophylaxis of Migraine in Participants Who Failed Previous Oral Prophylactic Treatments. (ELEVATE) [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740827>.

9. AbbVie Deutschland. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in Participants with Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments (ELEVATE) [online]. [Zugriff: 22.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003448-58.
10. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2024; 23(4): 382-392. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00025-5).
11. Allergan Pharmaceuticals International. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine (ADVANCE); study 3101-301-002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
12. Abbvie. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine (ADVANCE); study 3101-301-002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.
13. Allergan. 12-Week Placebo-controlled Study of Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine in Participants With Episodic Migraine [online]. 2021 [Zugriff: 16.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777059>.
14. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2021; 385(8): 695-706. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035908>.
15. Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J et al. Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia* 2022; 42(1): 3-11. <https://doi.org/10.1177/03331024211042385>.
16. Abbvie. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (Progress); study 3101-303-002; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
17. Abbvie. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (Progress); study 3101-303-002; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.

18. Allergan. Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137>.
19. Allergan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (Prprogress) [online]. [Zugriff: 22.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004337-32.
20. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023; 402(10404): 775-785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01049-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01049-8).
21. Novartis Pharmaceuticals. A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies [online]. 2022 [Zugriff: 23.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03096834>.
22. Novartis Pharma Services. A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) [online]. [Zugriff: 22.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab (Migräne-Prophylaxe) [online]. 2019 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/411/>.
24. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet 2018; 392(10161): 2280-2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0).
25. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M et al. Long-term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. Neurology 2021; 96(22): e2724-e2735. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012029>.
26. Lanteri-Minet M, Goadsby PJ, Reuter U et al. Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; 92(5): 466-472. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324396>.

27. Ferrari MD, Reuter U, Goadsby PJ et al. Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93(3): 254-262.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327480>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-71_erenumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
29. Teva Branded Pharmaceutical Products. An Efficacy and Safety Study of Fremanezumab in Adults With Migraine (FOCUS) [online]. 2021 [Zugriff: 24.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03308968>.
30. Teva Branded Pharmaceutical Products. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for the Prophylactic Treatment of Migraine in Patients with Inadequate Response to Prior Preventive Treatments [online]. [Zugriff: 24.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002441-30.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fremanezumab (Migräne-Prophylaxe) [online]. 2019 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/>.
32. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394(10203): 1030-1040. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
33. Ashina M, Cohen JM, Galic M et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 68. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01279-7>.
34. Pazdera L, Cohen JM, Ning X et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia* 2021; 41(10): 1075-1088.
<https://doi.org/10.1177/03331024211008401>.
35. Spierings ELH, Karppa M, Ning X et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and inadequate response to prior preventive treatment: subgroup analyses by country of a randomized, placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 26.
<https://doi.org/10.1186/s10194-021-01232-8>.

36. Spierings ELH, Ning X, Ramirez Campos V et al. Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study. *Headache* 2021; 61(9): 1376-1386. <https://doi.org/10.1111/head.14196>.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-44_fremanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fremanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-44 [online]. 2019 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-82_fremanezumab_addendum-zum-auftrag-a19-44_v1-0.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fremanezumab [online]. 2019 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6316/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_ZD.pdf.
40. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
41. Diener HC, Förderreuther S, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [online]. 2022 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/0_030057_LL_Migra%CC%88ne_2024_V6.3_1717579084651.pdf.
42. Abbvie. AQUIPTA 10 mg/60 mg Tabletten [online]. 11.2024 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Steiner TJ, Martelletti P. Aids for management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007; 8 Suppl 1: S2.
44. Novartis Pharma. Aimovig 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Aimovig 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 06.2023 [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Teva. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen [online]. 08.2024 [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

46. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 86-92.

47. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Atogepant

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
atogepant* OR AGN-241689 OR (AGN 241689) OR AGN241689 OR MK-8031 OR (MK 8031) OR MK8031

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Atogepant, AGN-241689, AGN241689, MK-8031, MK8031

Suche zu Erenumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
erenumab OR AMG-334 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
erenumab* OR AMG-334 OR (AMG 334) OR AMG334

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
erenumab, AMG-334, AMG334

Suche zu Fremanezumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
fremanezumab OR TEV-48125 OR LBR-101 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
fremanezumab* OR TEV-48125 OR (TEV 48125) OR TEV48125 OR LBR-101 OR (LBR 101) OR LBR101

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
fremanezumab, TEV-48125, TEV48125, LBR-101, LBR101

I Anhang B Metaanalysen

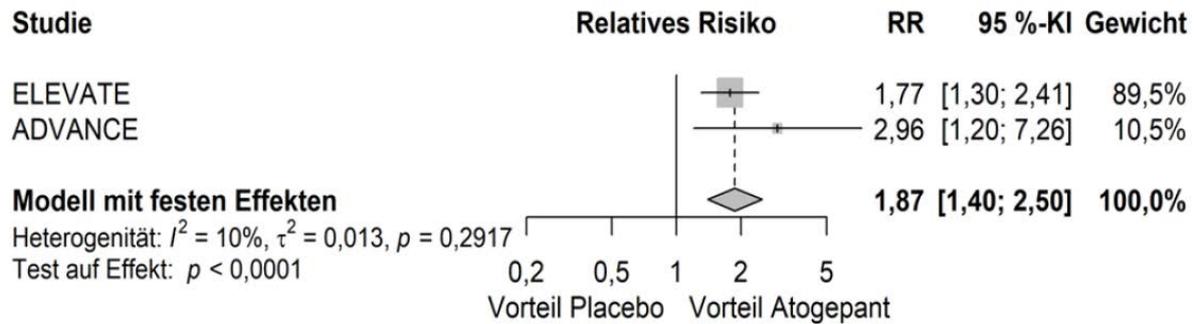


Abbildung 2: Metaanalyse für den Endpunkt Symptomatik: Migränetage/Monat (Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, Reduktion um $\geq 50\%$); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und ADVANCE

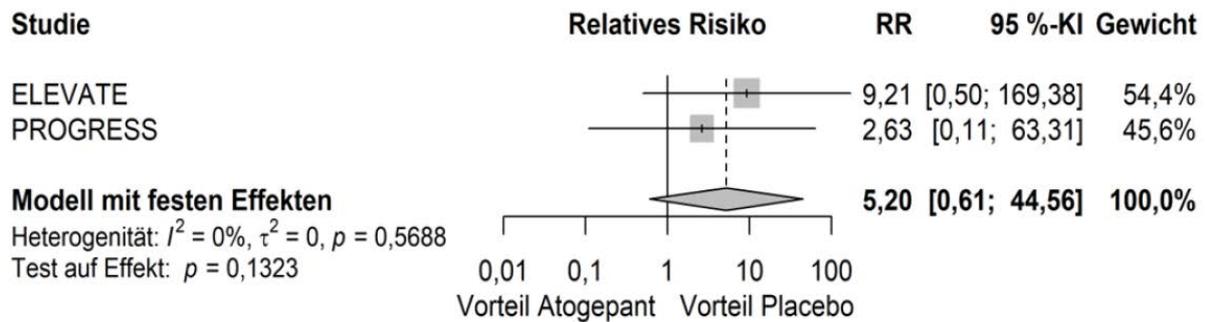


Abbildung 3: Metaanalyse für den Endpunkt SUE; relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und PROGRESS

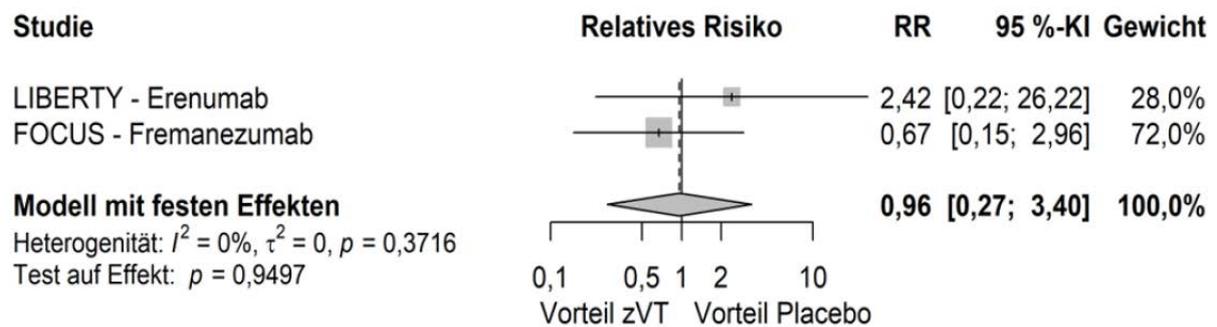


Abbildung 4: Metaanalyse für den Endpunkt SUE; relevante Teilpopulationen der Studien LIBERTY und FOCUS

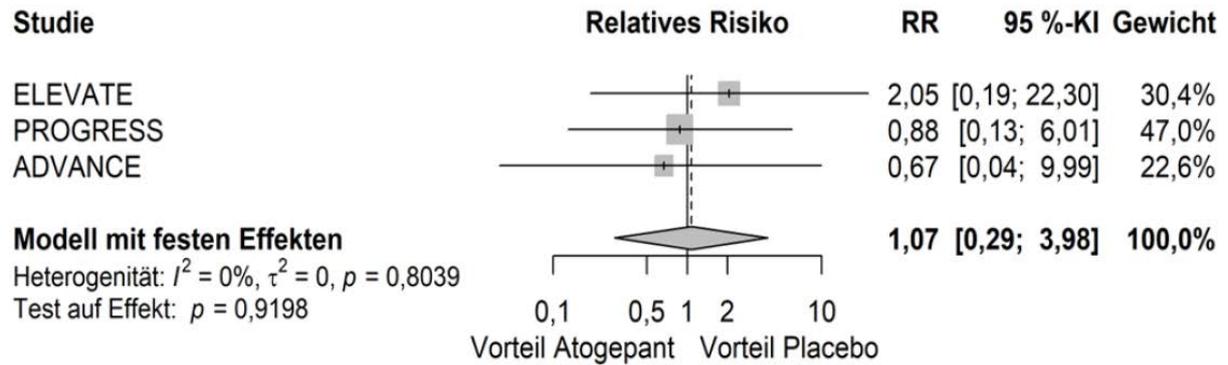


Abbildung 5: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS

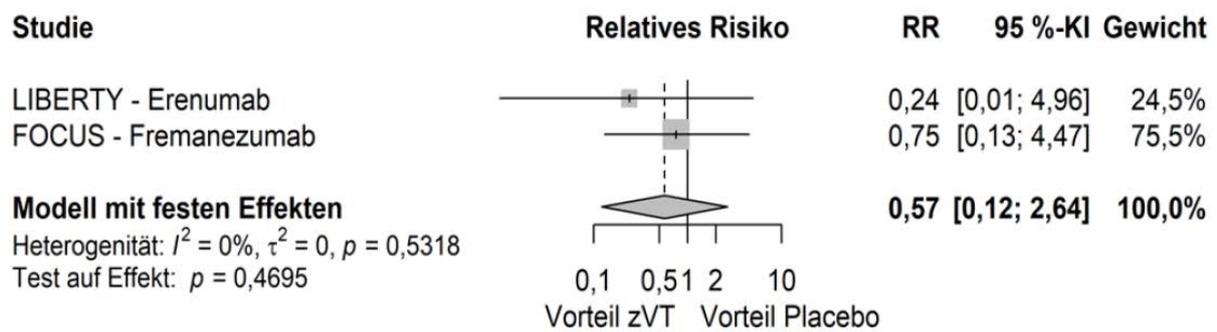


Abbildung 6: Metaanalyse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; relevante Teilpopulationen der Studien LIBERTY und FOCUS

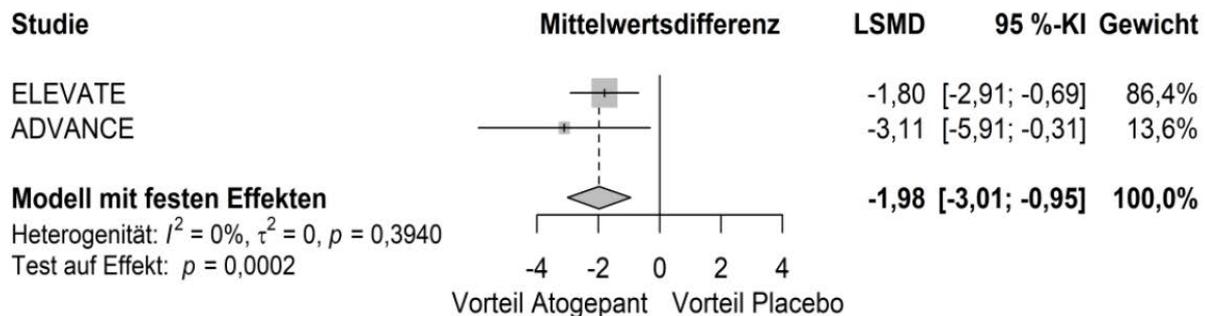


Abbildung 7: Metaanalyse für den Endpunkt Symptomatik: Migränetage/Monat (Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und ADVANCE

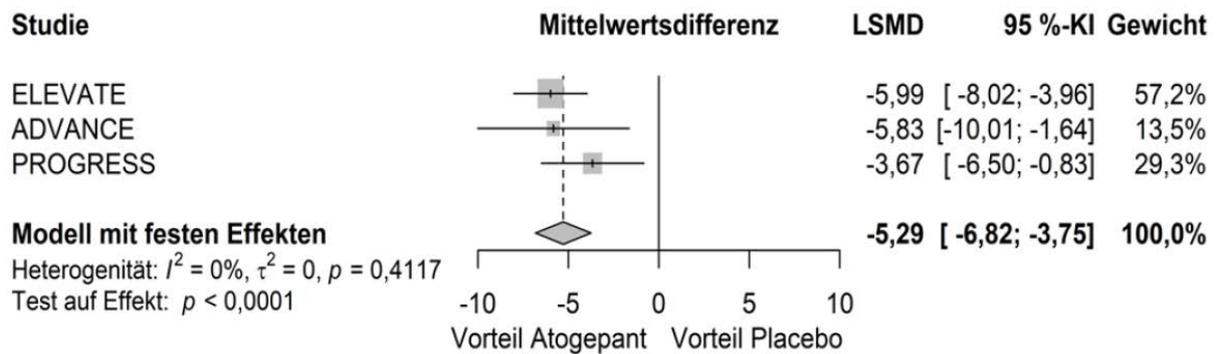


Abbildung 8: Metaanalyse für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS

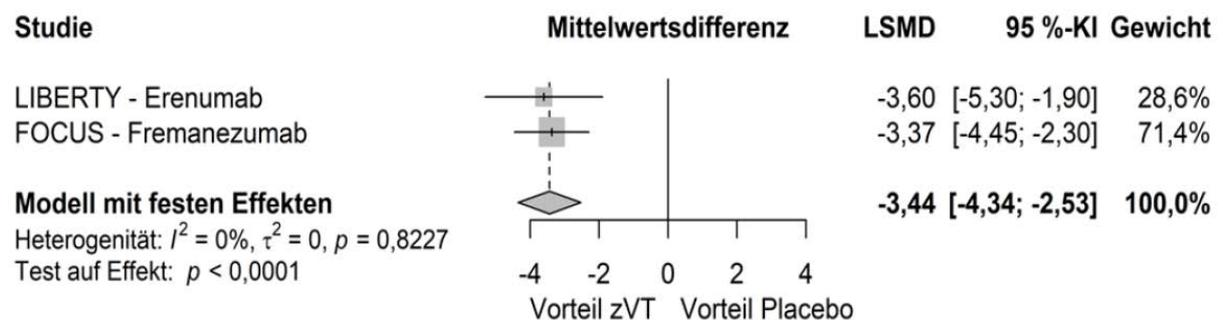


Abbildung 9: Metaanalyse für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6); relevante Teilpopulationen der Studien LIBERTY und FOCUS

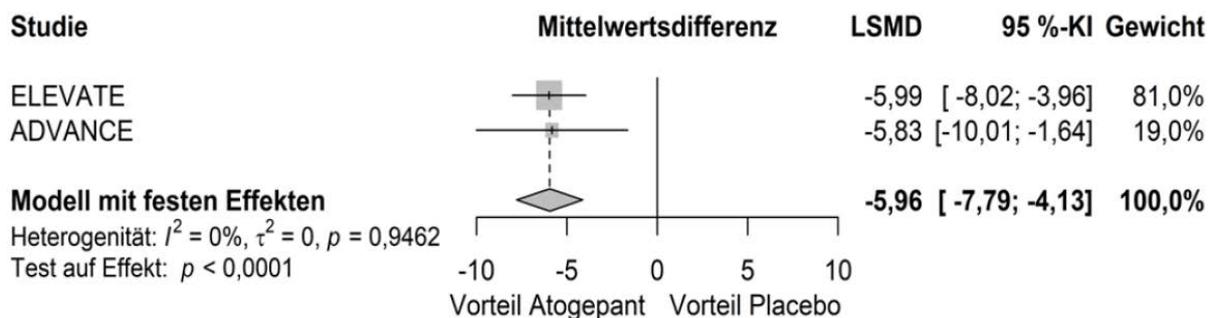


Abbildung 10: Metaanalyse für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und ADVANCE

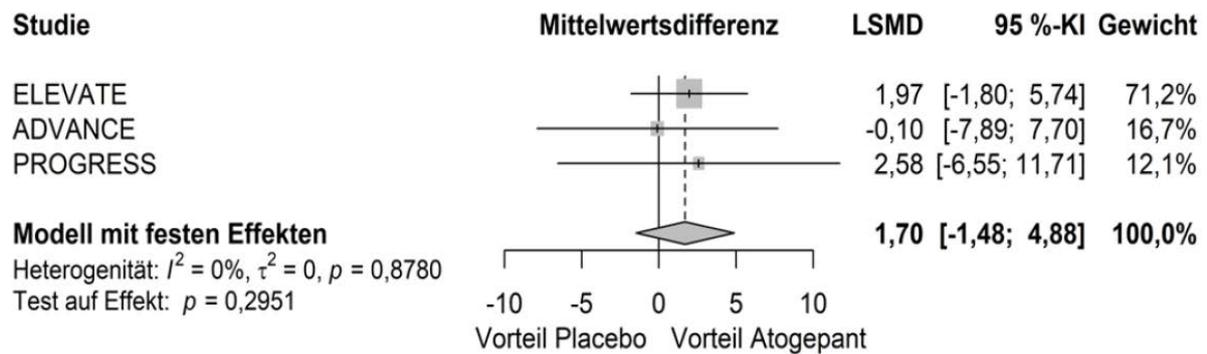


Abbildung 11: Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS

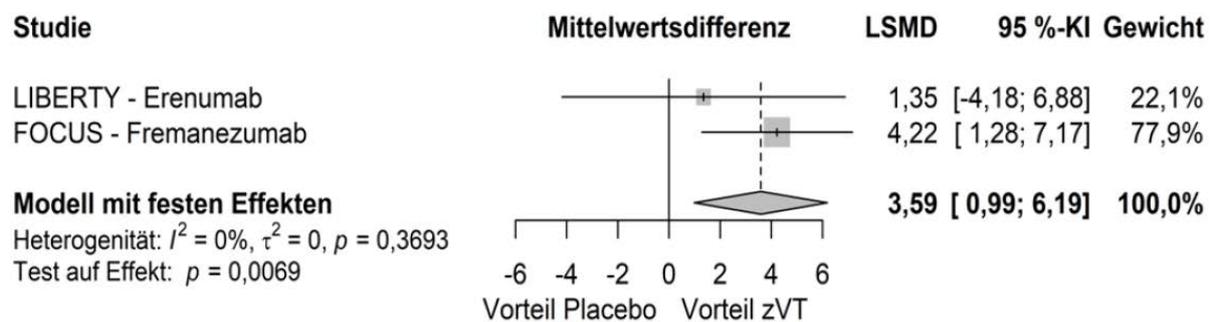


Abbildung 12: Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); relevante Teilpopulationen der Studien LIBERTY und FOCUS

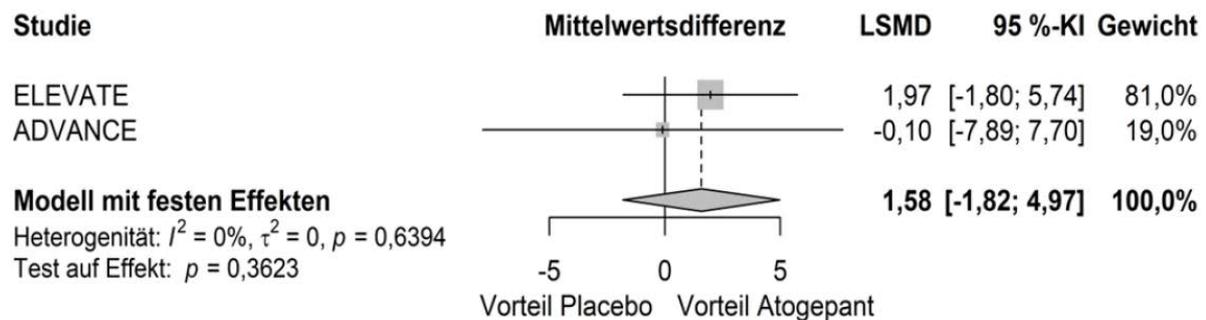


Abbildung 13: Metaanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE und ADVANCE

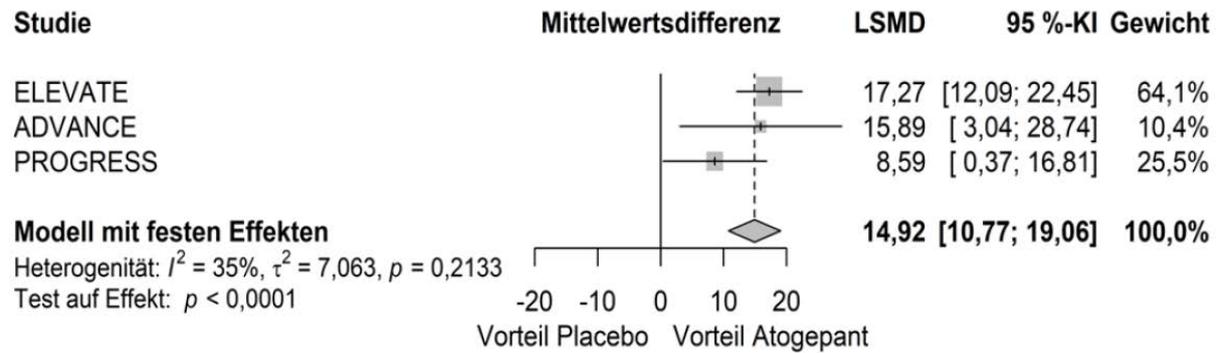


Abbildung 14: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL, Einschränkung der Rollenfunktion); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS

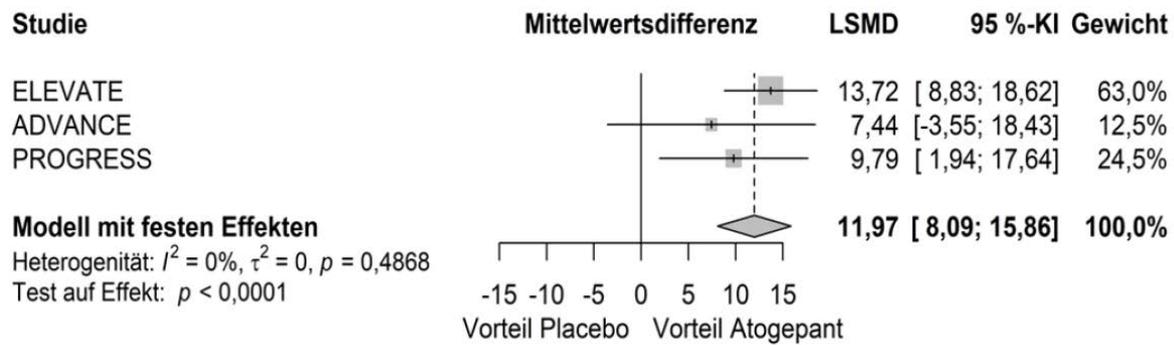


Abbildung 15: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL, Verhinderung der Rollenfunktion); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS

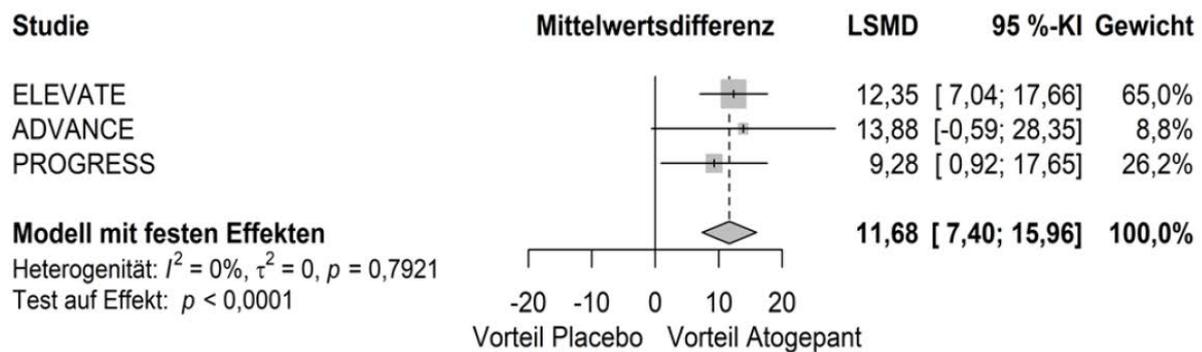


Abbildung 16: Metaanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSQoL, Emotionale Funktion); relevante Teilpopulationen der Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anwendungsgebiet

Atogepant wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg Atogepant einmal täglich. Atogepant ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden. Populationspharmakokinetische Modellierungen deuten auf keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Personen hin. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15-29 ml/min) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine intermittierende Dialyse erhalten, ist Atogepant vorzugsweise nach der Dialyse einzunehmen. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Anwendung von Atogepant ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren und starken OATP-Inhibitoren beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atogepant bei Kindern und Jugendlichen (Alter < 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Copovidon, Tocofersolan, Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Natriumchlorid, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearyl fumarat [Ph.Eur.]).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Dyspnoe, Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, and Gesichtssödem, wurden unter der Anwendung von Atogepant berichtet. Die meisten schwerwiegenden Reaktionen sind innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung aufgetreten; allerdings können einige

Überempfindlichkeitsreaktionen erst Tage nach Anwendung auftreten. Patienten sollten vor Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion gewarnt werden. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Atogepant abgesetzt und eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

Die Anwendung von Atogepant wird bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen.

Atogepant 10 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Atogepant 60 mg Tabletten enthalten 31,5 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Ritonavir) können zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant führen. Es sind keine klinisch signifikanten Veränderungen der Atogepant-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung schwacher oder mittelstarker CYP3A4-Inhibitoren zu erwarten.

Organo-Anion-Transporter Polypeptide-Inhibitoren (z. B. Rifampicin, Ciclosporin, Ritonavir) können zu einer signifikanten Erhöhung der Exposition gegenüber Atogepant führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Atogepant und oralen Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten, Paracetamol, Naproxen, Sumatriptan, oder Ubrogepant führte nicht zu signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen für Atogepant oder die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Die gleichzeitige Anwendung mit Famotidin oder Esomeprazol führte nicht zu klinisch relevanten Änderungen der Atogepant-Exposition.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen nur sehr begrenzt Erfahrungen mit der Anwendung von Atogepant bei Schwangeren vor. Die Anwendung von Atogepant während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Atogepant in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zur Wirkung von Atogepant auf die Fertilität beim Menschen vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit (9 %), Verstopfung (8 %) und Fatigue/Somnolenz (5 %). Die meisten Reaktionen waren leicht oder mäßig ausgeprägt. Die Nebenwirkung, die am häufigsten zum Absetzen führte, war Übelkeit (0,4 %).

Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemein unterstützenden Maßnahmen bestehen, u. a. der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

Bekannte Abweichungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. “

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.17	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.23
II 4 Literatur	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: In der DADB-Analyse herangezogene Arzneimittel zur Migräneprophylaxe und deren Einteilung in Substanzklassen und Therapietypen	II.11
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	definierte Tagesdosen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
M2Q	mindestens 2 verschiedene Quartale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TK	Techniker Krankenkasse

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Migräne stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Atogepant [1] als Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Teilpopulationen:

- Teilpopulation a: Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, und
- Teilpopulation b: Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen:
 - Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A.

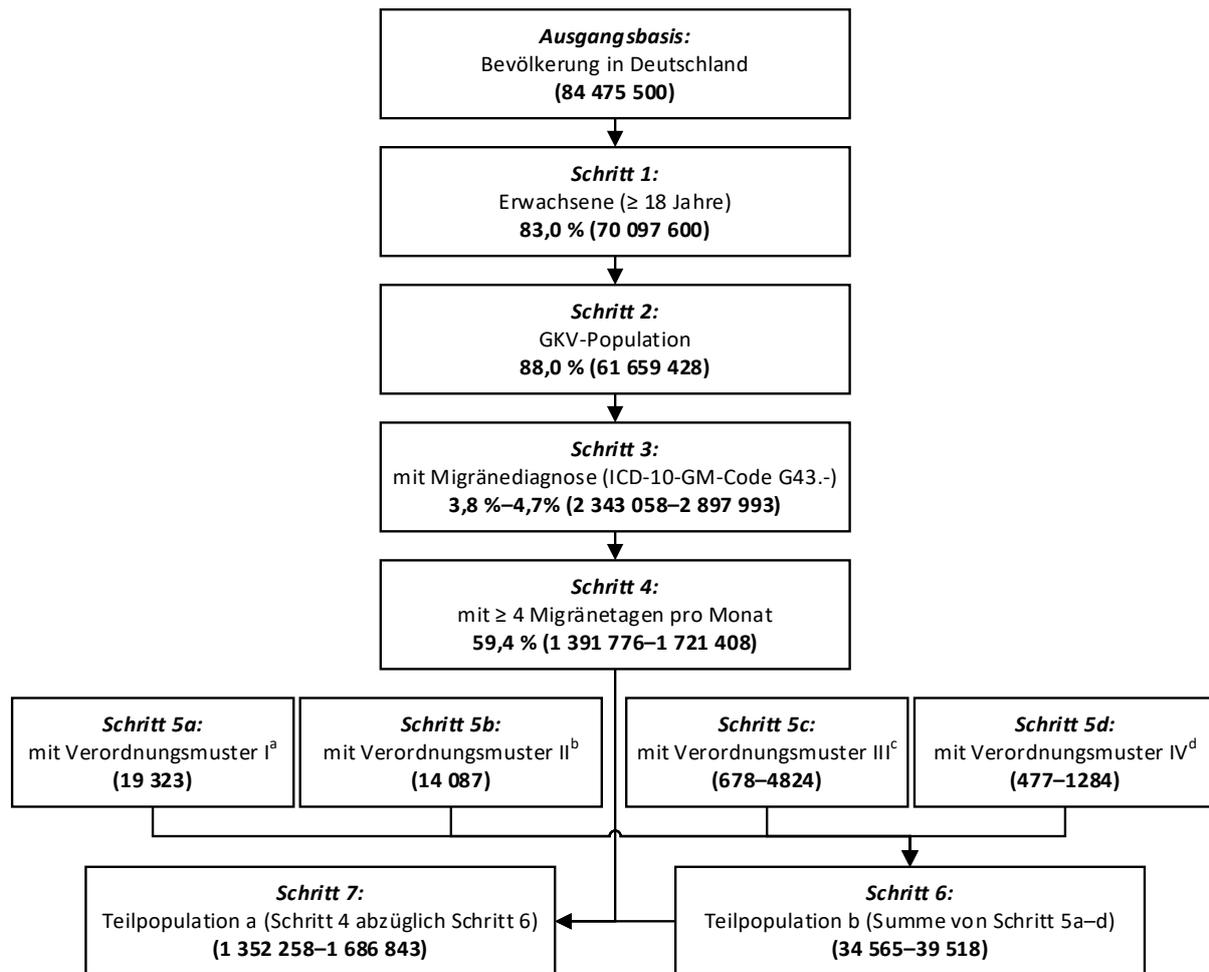
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an Migräneprophylaktika, da bislang verfügbare Optionen insbesondere mit Kontraindikationen, Nebenwirkungen sowie unzureichender oder verzögerter Wirksamkeit einhergingen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. mindestens 1 Verordnung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab in den Jahren 2017 bis 2022

b. mindestens 1 Verordnung von Erenumab im Zeitraum von 2017 bis vor dem 01.10.2022, aber keine Verordnung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab

c. ohne CGRP-mAB-Verordnung und mit Verordnung von 4 bis 5 verschiedenen konventionellen Migräneprophylaktika in den Jahren 2017 bis 2022

d. erstmalige Erenumab-Verordnung ab einschließlich 01.10.2022 bis Ende desselben Jahres, mit – in den Jahren 2017 bis 2022 – zusätzlichen Verordnungen von 3 bis 4 konventionellen Migräneprophylaktika und keiner Verordnung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab

CGRP: Calcitonin-Gen-related Peptide; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; mAB: monoklonaler Antikörper; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis und Schritt 1: erwachsene Bevölkerung in Deutschland

Der pU geht von einer Bevölkerungszahl von 84 475 500 Personen aus und ermittelt hierunter einen Anteil von 83,0 % für Erwachsene ($n = 70\,097\,600$). Die Angaben basieren auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021, Variante G2-L2-W2 [moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und

des Wanderungssaldos]) [2] für Deutschland des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag des 31.12.2023.

Schritt 2: GKV-Population

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 88,0 % [2,3] ermittelt der pU eine Anzahl von 61 659 428 Erwachsenen in der GKV.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Migränediagnose (ICD-10-GM-Code G43.-)

Der pU zieht zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten mit Migränediagnose (Code G43.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation [ICD-10-GM]) eine Anteilsspanne von 3,8 % bis 4,7 % heran.

Untere Grenze

Der Anteilswert der unteren Grenze basiert auf Modul 3 A des Dossiers zum Nutzenbewertungsverfahren von Erenumab aus dem Jahr 2018 [4]. Diesem lässt sich ein Anteilswert von 3,76 % entnehmen, der auf einer Routinedatenanalyse des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) beruht.

Ausgehend von einer Stichprobe von 3 469 004 gesetzlich Versicherten Erwachsenen aus der Forschungsdatenbank des InGef, die in Bezug auf die Alters- und Geschlechtsstruktur innerhalb der deutschen Bevölkerung stratifiziert wurde, galten folgende Kriterien bei der Falldefinition [4,5]:

- Beobachtungszeitraum: 01.01.2017 bis 31.12.2017
- Migränediagnose gemäß ICD-10-GM-Code G43.- liegt vor
 - als ambulant gesicherte Diagnose in mindestens 2 verschiedenen Quartalen (M2Q) innerhalb des Beobachtungszeitraumes und / oder
 - als mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose innerhalb des Beobachtungszeitraumes

In der InGef-Stichprobe trafen die oben genannten Kriterien auf 130 416 [5] (rund 3,8 %) erwachsene Versicherte zu. Der pU multipliziert den Anteilswert mit der Population aus Schritt 2 und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 2 343 058 Patientinnen und Patienten.

Obere Grenze

Den Anteilswert der oberen Grenze entnimmt der pU dem Kopfschmerzreport der Techniker Krankenkasse (TK) [6], der auf Basis einer Routinedatenanalyse der TK-Versicherten ermittelt wurde. Demnach lag eine Migränediagnose vor für die circa 10,2 Millionen TK-Versicherten im

Jahr 2018, die im selben Jahr entweder durchgängig versichert oder verstorben waren, wenn folgende Kriterien erfüllt waren [6]:

- Beobachtungsjahr 2018
- Migränediagnose gemäß ICD-10-GM-Code G43.- liegt vor
 - als mindestens 1 ambulant gesicherte Diagnose im Beobachtungsjahr und / oder
 - als mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung im Beobachtungsjahr

Den berichteten Anteilswert von 4,7 % an Migränediagnosen unter TK-Versicherten multipliziert der pU mit der Population aus Schritt 2 und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 2 897 993 Patientinnen und Patienten für die obere Grenze.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Der pU ermittelt den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat unter denjenigen mit Migränediagnose anhand von 3 Teilschritten. Dabei teilt der pU die Population aus Schritt 3 zunächst auf Basis einer von ihm beauftragten GKV-Routinedatenanalyse in 3 Teilgruppen auf. Anschließend ermittelt der pU für jede dieser 3 Teilgruppen einen Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen anhand von Angaben, die er dem Nutzenbewertungsverfahren von Galcanezumab aus dem Jahr 2019 entnimmt [7,8]. Diese Angaben basieren auf Ergebnissen des Adelphi Real-World Migraine Disease Specific Programme (im Folgenden als Adelphi-Programm bezeichnet) [7,8]. Im letzten Teilschritt führt der pU die ermittelten Anteilswerte aus beiden Teilschritten zusammen. Das Vorgehen des pU in den 3 Teilschritten und die Berechnung der Patientenzahl für Schritt 4 wird nachfolgend dargestellt.

Teilschritt 1) Einteilung der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Migränediagnose in 3 Teilgruppen

Der pU teilt die Population aus Schritt 3 auf in

- Patientinnen und Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe,
- Patientinnen und Patienten der Teilpopulation b und
- Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 1 Migräneprophylaktikum behandelt wurden, jedoch noch nicht zur Teilpopulation b gehören.

Die Grundlage hierfür bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Routinedaten auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH [9,10]. Diese umfasst Daten von 15 gesetzlichen Krankenversicherungen ab dem Jahr 2013. In den Jahren 2021 und 2022 ähnelte die Alters-

und Geschlechtsstruktur der DADB derjenigen der GKV-Population, wobei Versicherte höheren Alters deutlich weniger in der DADB vertreten sind [10].

Eingeschlossen wurden 1 987 010 erwachsene Versicherte, die im Zeitraum von 2017 bis 2022 durchgängig versichert waren – wobei Sterbefälle nicht ausgeschlossen wurden und Versicherungslücken bis zu 30 Tagen toleriert wurden.

Für das Vorliegen einer Migränediagnose galten folgende Kriterien [9,10]:

- Beobachtungszeitraum: Jahr 2022
- Migränediagnose gemäß ICD-10-GM-Code G43.- liegt vor
 - als ambulant gesicherte Diagnose in M2Q innerhalb des Beobachtungszeitraumes und / oder
 - als mindestens 1 Diagnose aus dem stationären Bereich

Ergebnisse auf Basis der DADB wurden extrapoliert auf die GKV-Population auf Basis von Daten des Bundesamtes für Soziale Sicherheit und adjustiert nach Alter und Geschlecht [9].

Das Vorliegen von mindestens 1 Arzneimittelverordnung eines Migräneprophylaktikums wurde operationalisiert über die Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ der Wirkstoffe in Tabelle 1 zum selben Zeitpunkt der dokumentierten Diagnose oder danach [9,10].

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2022 [11].

Tabelle 1: In der DADB-Analyse herangezogene Arzneimittel zur Migräneprophylaxe und deren Einteilung in Substanzklassen und Therapietypen

Therapietyp ^a	Substanzklasse ^b	ATC-Code ^b	ATC-Bedeutung
konventionelle Therapie	Betablocker	C07AB02	Metoprolol
		C07AA05	Propranolol
	Kalziumantagonisten	N07CA03	Flunarizin
	Antiepileptika (Antikonvulsiva)	N03AX11	Topiramal
		N03AG01	Valproinsäure
	Antidepressiva	N06AA09	Amitriptylin
	Botulinum toxin	M03AX01 / M03AX21 ^c	Botulinumtoxin Typ A
weitere Therapie	CGRP-mABs	N02CD01	Erenumab
		N02CD03	Fremanezumab
		N02CD02	Galcanzumab
		N02CD05	Eptinezumab
a. Einteilung gemäß pU [9] b. gemäß den Angaben des pU [9,10] c. Angaben abweichend zwischen den Quellen [9] und [10] ATC: anatomisch-therapeutisch-chemisch; CGRP: Calcitonin-Gene-related Peptide; DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; mAB: monoklonaler Antikörper; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Der pU gibt an, dass ca. 84,0 % der identifizierten Patientinnen und Patienten mit Migräne nicht mit einem Prophylaktikum behandelt wurden. Dies leitet der pU aus dem Ergebnisbericht zur DADB-Analyse ab. Demnach lag von den 87 418 Patientinnen und Patienten mit Migränediagnose im Jahr 2022 (entsprechend den oben genannten Kriterien) innerhalb der DADB-Stichprobe bei 14 000 (16,0 %) Patientinnen und Patienten mindestens 1 Verordnung eines Migräneprophylaktikums gemäß den eingangs genannten Kriterien vor.

Für Teilpopulation b lässt sich aus dem Ergebnisbericht [9] für die DADB-Stichprobe eine Spanne von 1147 bis 1305 Patientinnen und Patienten ableiten (zu den Aufgreifkriterien siehe Schritte 5a bis 5d). Dem pU zufolge entspricht dies einem Anteil von jeweils rund 2,0 % für Teilpopulation b an denjenigen mit Migränediagnose.

Nach Abzug der Anteilswerte (84,0 % und 2,0 %) von 100 % ergibt sich ein Anteilswert von 14,0 %, den der pU für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung eines Migräneprophylaktikums ansetzt, die jedoch noch nicht zur Teilpopulation b gehören.

Teilschritt 2) Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 Migränetagen pro Monat in den Populationen aus Teilschritt 1

Für Patientinnen und Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe zieht der pU einen Anteilswert von 56,9 % für ≥ 4 Migränetage pro Monat heran, der bereits im Nutzenbewertungsverfahren von Galcanezumab aus dem Jahr 2019 [8] vorgelegt wurde und aus dem Adelphi-Programm stammt. Dabei handelt es sich um die Ergebnisse einer punktuellen kombinierten Befragung von Ärzten sowie Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Migräne. Laut den Ausführungen im zugehörigen Dossier nahmen in Deutschland 51 Hausärzte und 40 Neurologen teil. Informationen zu u. a. prophylaktischen Medikationen liegen für 785 Patientinnen und Patienten vor [8]. Für seine weiteren Berechnungen rundet der pU den o. g. Anteilswert auf 57 % [12].

Für Patientinnen und Patienten der Teilpopulation b geht der pU davon aus, dass hiervon alle (100 %) mindestens 4 Migränetage pro Monat haben.

Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 1 Migräneprophylaktikum behandelt wurden, die jedoch noch nicht zur Teilpopulation b gehören, zieht der pU erneut Angaben aus dem oben genannten Adelphi-Programm heran, die im Verfahren zu Galcanezumab vorgelegt wurden [8]. Er entnimmt einen Anteilswert von 68,2 % und rundet diesen für seine weiteren Berechnungen auf 68 % [12]. Der Anteilswert bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit 1 bis 3 Prophylaktika (ohne Verordnung von Clostridium botulinum Toxin Typ A und Valproinsäure) [7].

Teilschritt 3) Zusammenführung der Anteilswerte aus den Teilschritten 1 und 2 und Ermittlung der Patientenzahlen für Schritt 4

Der pU multipliziert die Anteilswerte für die Gruppen aus Teilschritt 1 mit dem jeweiligen Anteilswert aus Teilschritt 2 und summiert die Ergebnisse zu einem Anteilswert von 59,4 % für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Übertragen auf die Patientenzahlen in Schritt 3 ergibt dies eine Anzahl von 1 391 776 bis 1 721 408 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verordnungsmuster I bis IV

Im Rahmen der DADB-Analyse ermittelt der pU verschiedene Verordnungsmuster, über die er die Teilpopulation b operationalisiert. Dabei durften Patientinnen und Patienten nur 1 der 4 Verordnungsmuster zugeteilt werden [9,10].

Für die Festlegung der Verordnungsmuster geht der pU davon aus, dass – zusätzlich zu Verordnungen konventioneller Migräneprophylaktika – auch Verordnungen von Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab geeignet sind, um Patientinnen und

Patienten der Teilpopulation b zu identifizieren. Diese Therapieoptionen würden aus ökonomischen Gründen erst nach Versagen der konventionellen Migräneprophylaktika empfohlen und verordnet werden, wobei in Bezug auf Erenumab eine differenziertere Betrachtung nach Verordnungsdatum notwendig sei: Es sei davon auszugehen, dass Erenumab seit Oktober 2022 bereits nach Versagen von lediglich 1 Migräneprophylaxe verordnet wird.

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit Verordnungsmuster I

Diese Patientengruppe musste mindestens 1 Verordnung des Wirkstoffes Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab in den Jahren 2017 bis 2022 aufweisen. Dies traf auf 636 Patientinnen und Patienten in der DADB-Population (hochgerechnet auf GKV-Population: 19 323) zu.

Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit Verordnungsmuster II

Diese Patientengruppe musste mindestens 1 Verordnung von Erenumab im Zeitraum von 2017 bis vor dem 01.10.2022 aufweisen, jedoch keine Verordnung von Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab in den Jahren 2017 bis 2022. Dies traf auf 474 Patientinnen und Patienten in der DADB-Population (hochgerechnet auf GKV-Population: 14 087) zu.

Schritt 5c: Patientinnen und Patienten mit Verordnungsmuster III

Diese Patientengruppe durfte im Zeitraum von 2017 bis 2022 keinen der Wirkstoffe aus den Verordnungsmustern I und II aufweisen. Stattdessen mussten Verordnungen von 5 (untere Grenze) bzw. 4 bis 5 (obere Grenze) verschiedenen konventionellen Migräneprophylaktika (siehe Tabelle 1) vorliegen. Dies traf auf 22 bzw. 154 (= 22 + 132; eigene Berechnung) Patientinnen und Patienten in der DADB-Population (hochgerechnet auf GKV-Population: 678 bzw. 4824) zu.

Schritt 5d: Patientinnen und Patienten mit Verordnungsmuster IV

Diese Gruppe umfasste Patientinnen und Patienten mit erstmaliger Erenumab-Verordnung ab einschließlich 01.10.2022 bis Ende desselben Jahres, mit – in den Jahren 2017 bis 2022 – zusätzlichen Verordnungen für 4 (untere Grenze) bzw. 3 bis 4 (obere Grenze) konventionelle Migräneprophylaktika (siehe Tabelle 1) und keiner Verschreibung für Fremanezumab, Galcanezumab oder Eptinezumab. Dies traf auf 15 bzw. 41 (= 15 + 26; eigene Berechnung) Patientinnen und Patienten in der DADB-Population (hochgerechnet auf GKV-Population: 477 bzw. 1284) zu.

Schritt 6: Teilpopulation b

Der pU bildet die Summe der Patientenzahlen für die jeweilige GKV-Population in den Schritten 5a bis 5d und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 34 565 bis 39 518 Patientinnen und Patienten, die er als Teilpopulation b angibt.

Schritt 7: Teilpopulation a

Die Differenz aus der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat (Schritt 4) und denjenigen aus Schritt 6 gibt der pU als Teilpopulation a (1 352 258 bis 1 686 843 Patientinnen und Patienten) an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Migränediagnose (ICD-10-GM-Code G43.-)

Hinsichtlich der unteren Grenze besteht die Einschätzung aus dem Verfahren zu Erenumab aus dem Jahr 2018 [5] fort: Demnach ist für ambulante Fälle der Einsatz des M2Q-Kriteriums grundsätzlich sinnvoll. Jedoch sind durch die Anwendung des Kriteriums auf das Jahr 2017 diejenigen ambulanten Fälle unberücksichtigt, für die die Migränediagnose 1-mal im Jahr 2017 sowie mindestens 1 weiteres Mal außerhalb des Jahres 2017 gestellt wurde.

Zum Anteilswert der oberen Grenze ist anzumerken, dass dieser anhand einer Population ermittelt wurde, die auch < 18-Jährige umfasst. Im TK-Report zeigt sich in der Altersgruppe der 0- bis 14-Jährigen die niedrigste Prävalenzrate mit umgerechnet rund 0,6 % (eigene Berechnung) [6]. Andererseits wurde für die obere Grenze kein M2Q-Kriterium angewendet.

Für die angegebene Spanne ist außerdem nicht auszuschließen, dass ein Teil der Erwachsenen trotz mindestens 4 Migränetagen pro Monat im Jahr 2017 (untere Grenze) bzw. 2018 (obere Grenze) keine ambulante oder stationäre Migränediagnose(n) erhalten hat.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

Die Anteilswerte auf Basis des Adelphi-Programms (59,6 % und 68,2 %), die der pU in diesem Schritt heranzieht, gehen mit den in der Bewertung [7] zum Verfahren von Galcanezumab beschriebenen Unsicherheiten einher. Demnach lassen sich der entsprechenden Quelle keine Angaben zur Rekrutierung der Stichprobe entnehmen und es ist auch nicht angegeben, ob ausschließlich Erwachsene berücksichtigt wurden. Auch ist unklar, ob die Anteile für Patientinnen und Patienten entweder vor oder während einer Prophylaxebehandlung gelten. Falls es sich um Anteile während einer Prophylaxebehandlung handelt, so ist – im Vergleich zu vor einer Prophylaxebehandlung – durch deren mögliche Wirkung von geringeren Anteilen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat auszugehen.

Zu Schritt 5c: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verordnungsmuster III

Einerseits wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die 4 bis 5 konventionelle Migräneprophylaktika ab dem Jahr 2017 erhalten hatten. Dadurch bleiben

Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die einen Teil der 4 bis 5 konventionellen Migräneprophylaktika vor dem Jahr 2017 erhalten hatten.

Andererseits ist unklar, weshalb der pU alle Patientinnen und Patienten mit dem Verordnungsmuster III der Teilpopulation b zuordnet. Dieses Verordnungsmuster umfasst auch Patientinnen und Patienten, für die die zuletzt verordnete konventionelle Migräneprophylaxe fortgeführt wurde und denen die Wirkstoffe Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab nicht verschrieben worden sind. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Verordnungsmuster III der Teilpopulation a zuzuordnen ist.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das Verfahren zu Eptinezumab aus dem Jahr 2022 stellt das letzte Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet dar [13,14]. Damals wurden für die Teilpopulationen a und b folgende Patientenzahlen innerhalb der GKV vom G-BA angegeben:

- Teilpopulation a: ca. 1 598 600 bis 1 628 400 [14]
- Teilpopulation b²: ca. 15 700 bis 16 800 [14]

Für beide Teilpopulationen wurden die zugrunde liegenden Patientenzahlen aus dem Dossier [15] als mit Unsicherheit behaftet bewertet [13].

Zwar sind die nun vom pU vorgelegten Patientenzahlen ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Jedoch wurde nun für die Aufteilung auf die Teilpopulationen beachtet, dass für die Teilpopulation b – anders als im Verfahren zu Eptinezumab [13] – auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, für die die Wirkstoffe Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Clostridium botulinum Toxin Typ A nicht geeignet sind und ihnen (daher) nicht verordnet worden sind. In Bezug auf diesen Aspekt ist die nun vom pU vorgelegte Schätzung der Patientenzahlen für beide Teilpopulationen zu bevorzugen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

² Für die damalige Teilpopulation b wurde zusätzlich Topiramate als Wirkstoff gelistet, für den kein Ansprechen, keine Eignung oder keine Verträglichkeit vorgelegen hat. Die Auswirkung des Wegfalls dieses Wirkstoffs wird in Hinblick auf die Patientenzahlen in der vorliegenden Bewertung als vernachlässigbar angesehen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU leitet aus einer GKV-Routinedatenanalyse des Barmer Instituts für Gesundheitssystemforschung [16,17] eine mittlere Zunahme der Prävalenz um jährlich 2 % in den Jahren 2018 bis 2022 ab und geht davon aus, dass sich diese in den nächsten 5 Jahren fortschreiben lässt, auch für die Teilpopulationen a und b.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Atogepant	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, davon	1 391 776– 1 721 408	–
	Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt (Teilpopulation a)	1 352 258– 1 686 743	Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür liegen in einer potenziell abweichenden Prävalenz der Migräne, Unsicherheiten hinsichtlich der herangezogenen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat sowie hinsichtlich eines Verordnungsmusters für die Teilpopulation b.
	Patientinnen und Patienten, die auf keine der folgend genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A (Teilpopulation b)	34 565– 39 518	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt (Teilpopulation a):
 - 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 Migräne³) oder Erenumab
- Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der folgenden genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen ansprechen, für die diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A (Teilpopulation b):
 - Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Atogepant und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,18-27].

Da in den Fachinformationen von Atogepant und – mit Ausnahme von Flunarizin – den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1,18,19,22-27] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird für diese Wirkstoffe in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Flunarizin veranschlagt der pU 121 bis 146 Behandlungstage. Dies entspricht den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA in dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Eptinezumab [28]. Der Berechnung liegen die Angaben zur Anfangs- und Erhaltungsdosis sowie die maximale Behandlungsdauer von 6 Monaten gemäß Ausführungen des G-BA zugrunde [28]. Ungeachtet dessen kann die Anzahl der Behandlungstage höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen

³ Clostridium botulinum Toxin Typ A kommt auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation a infrage.

wird [28]. Dies sollte laut Fachinformation nur bei Rückkehr der behandelten Symptome geschehen [20,21].

II 2.2 Verbrauch

Bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer entsprechen seine Angaben zum Verbrauch weitgehend den Fachinformationen [1,18,20-27]. Hierbei ist für Propranolol jedoch zu beachten, dass der pU die Spanne des Jahresverbrauchs pro Patientin bzw. Patient auf Basis der üblichen Anfangsdosis ermittelt. Da gemäß Fachinformation die Dosierung und das Dosierungsintervall individuell ermittelt werden [19], sind die Kosten einer Behandlung mit Propranolol patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Atogepant geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2025, der erstmaligen Listung, wieder. Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben die Angaben des pU den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2025 korrekt wieder.

Für Metoprolol, Propranolol und Flunarizin veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wird.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Atogepant und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU korrekt an, dass den Fachinformationen [1,18-27] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die Jahrestherapiekosten sämtlicher Therapien beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Dies ist plausibel.

Für Atogepant, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel. Es ist zu beachten, dass für Fremanezumab laut Fachinformation [26] die Therapie mit einem Arzneimittel zur Migräneprevention begleitend fortgeführt werden kann, sofern es vom Verordnenden für notwendig erachtet wird. Dies kann zu zusätzlichen Kosten führen.

Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten für Metoprolol sind trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.

Für Flunarizin sind die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten in der unteren Grenze trotz des nicht veranschlagten Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel, während dies in der oberen Grenze zu einer Überschätzung der Jahrestherapiekosten führt. Die Jahrestherapiekosten können höher ausfallen, sofern nach Beendigung der maximalen Behandlungsdauer von 6 Monaten zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Propranolol liegt den vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten die übliche Anfangsdosis gemäß Fachinformation [19] zugrunde. Davon abweichend sind die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich (siehe Abschnitt II 2.2).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Atogepant	Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat	3541,28	0	0	3541,28	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Metoprolol	Teilpopulation a ^b	44,17–63,88	0	0	44,17–63,88	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Propranolol		127,68–191,52	0	0	127,68–191,52	Abweichend von den Angaben des pU sind die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.
Flunarizin ^c		51,5–82,06	0	0	51,51–82,06	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der unteren Grenze in der Größenordnung plausibel und in der oberen überschätzt. Sie können höher ausfallen, sofern nach Beendigung der maximalen Behandlungsdauer von 6 Monaten zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird (siehe Abschnitt II 2.1).
Amitriptylin		58,47–109,32	0	0	58,47–109,32	Die Angaben sind plausibel.
Clostridium botulinum Toxin Typ A ^d		3979,42	0	0	3979,42	
Erenumab	Teilpopulationen a ^b und b ^e	3444,74	0	0	3444,74	Die Angaben sind plausibel. Bei Fremanezumab kann eine ggf. begleitende Fortführung der Behandlung mit einem Arzneimittel zur Migräneprevention zu zusätzlichen Kosten führen.
Fremanezumab	Teilpopulation b ^e	5241,12	0	0	5241,12	
Galcanezumab		5531,48	0	0	5531,48	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt c. wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat d. entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne [24] e. 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: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass die zu erwartenden Versorgungsanteile für Atogepant nicht verlässlich abschätzbar sind und macht daher keine quantitativen Angaben dazu. Er diskutiert verschiedene Faktoren der zu erwartenden Versorgungsanteile, insbesondere einen sehr hohen Bedarf an wirksamen Therapieoptionen und die Verträglichkeit von Atogepant.

Der pU geht davon aus, dass Atogepant in der Migräneprophylaxe hauptsächlich im ambulanten Sektor stattfinden wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu insgesamt 11 Studien. Er gibt über diese Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 3,87 % an.

Die vom pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) angegebenen Anzahlen zu Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern der 3 Studien 3101-309-002, 3101-311-002, 3101-312-002 umfassen laut den entsprechenden SAS-Auszügen bzw. Studienregistereinträgen ausschließlich (und zusätzlich Studie 3101-306-002 überwiegend) Personen, die zuvor an 3 anderen – ebenfalls vom pU angegebenen – Studien teilgenommen haben. Diese Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer sind – abweichend vom Vorgehen des pU – nicht doppelt heranzuziehen.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) wurde 1 weitere klinische Studie im Appendix A des Abschnitts 2.7.4 mit Registereintrag identifiziert (3101-106-002).

Insgesamt kann trotz der oben beschriebenen Diskrepanzen und unter Berücksichtigung dieser Studie davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V unter 5 % liegt.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Abbvie. AQUIPTA 10 mg/60 mg Tabletten [online]. 11.2024 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/ffe0c3b9>.
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) [online]. 2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
4. Novartis Pharma. Erenumab (Aimovig); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/411/#dossier>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erenumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-71_erenumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
6. Techniker Krankenkasse. Kopfschmerzreport 2020 – Prävalenz, Pillen und Perspektiven [online]. 2020 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2088842/66767380cf7cce49b345b06baa704019/kopf%20schmerzreport-2020-data.pdf>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-28_galcanezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Lilly Deutschland. Galcanezumab (Emgality); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#tab/dossier>.
9. AbbVie Deutschland. Migraine prophylaxis - claims data analysis to quantify the patient population for lastline therapy in Germany [unveröffentlicht]. 2024.
10. AbbVie Deutschland. Migraine prophylaxis - claims data analysis to quantify the patient population for last-line therapy in Germany [Protokoll] [unveröffentlicht]. 2024.

11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. [Zugriff: 09.05.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.pdf?__blob=publicationFile.
12. AbbVie Deutschland. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen [unveröffentlicht]. 2024.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eptinezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-95_eptinezumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf.
15. Lundbeck. Eptinezumab (VYEPTI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 09.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/872/#dossier>.
16. Barmer Institut für Gesundheitssystemforschung. Migräne-Kopfschmerz in Deutschland (≥ 18 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.bifg.de/atlas/migraene-kopfschmerz>.
17. Barmer Institut für Gesundheitssystemforschung. Dokumentation zum Morbiditäts- und Sozialatlas [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.bifg.de/media/dl/Morbi-Atlas/dokumentation-zum-morbiditaets-und-sozialatlas.pdf>.
18. Hexal. MetoHEXAL. 04.2022.
19. mibe Arzneimittel. Dociton 10/40/80 mg Filmtabletten. 08.2019.
20. AbZ Pharma. Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln. 06.2017.
21. acis Arzneimittel. Flunarizin acis. 08.2021.
22. Hexal. Amineurin Filmtabletten [online]. 06.2024 [Zugriff: 25.04.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/>.
23. AbZ-Pharma. Amitriptylin-CT Tabletten [online]. 11.2021 [Zugriff: 25.04.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/>.
24. AbbVie. BOTOX 50/100/200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 04.2024.

25. Novartis Europharm. Aimovig 70 mg / – 140 mg Injektionslösung Fertigspritze und Fertigpen. 06.2023.
26. Teva. AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen. 08.2024.
27. Eli Lilly Nederland. Emgality 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. 09.2023.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9273/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_TrG.pdf.