

# **Zusammenfassende Dokumentation**

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

**Atogepant (Migräneprophylaxe)**

Vom 21. August 2025

## **Inhalt**

|           |                                                                                                       |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>                                                            | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage .....                                                                                 | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung .....                                                                      | 3         |
| 3.        | Bürokratiekostenermittlung .....                                                                      | 24        |
| 4.        | Verfahrensablauf .....                                                                                | 25        |
| 5.        | Beschluss .....                                                                                       | 27        |
| 1.        | Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....                                                               | 42        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren .....</b>                                                                      | <b>43</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen .....                                                                            | 43        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung .....                                                                          | 43        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                  | 43        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....                                                                                 | 43        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>                    | <b>44</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....                                                           | 45        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung .....                                                                  | 49        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....                                        | 50        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der<br>Offenlegungserklärung ..... | 50        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....                                             | 52        |
| 5.1       | Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....                                                 | 52        |
| 5.2       | Stellungnahme: Lundbeck GmbH .....                                                                    | 91        |
| 5.3       | Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH .....                                                           | 102       |

|     |                                                                                               |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.4 | Stellungnahme: TEVA GmbH.....                                                                 | 107 |
| 5.5 | Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH .....                                                       | 118 |
| 5.6 | Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....                      | 124 |
| 5.7 | Stellungnahme: European Headache Federation (EHF) Prof. Dr. Uwe Reuter (Vice-President) ..... | 128 |
| 5.8 | Stellungnahme: DMKG .....                                                                     | 135 |
| D.  | Anlagen .....                                                                                 | 140 |
| 1.  | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....                                                   | 140 |
| 2.  | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                              | 148 |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Atogepant am 1. März 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. Februar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Atogepant nicht abgestellt.

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

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

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atogepant (Aquipta) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.08.2025):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant**

- Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (kommt nur bei chronischer Migräne infrage) oder Erenumab oder Flunarizin (kommt nur infrage, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Metoprolol oder Propranolol

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant:**

- Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Atogepant die Wirkstoffe Amitriptylin, Metoprolol, Propranolol und Topiramat, die Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)- bzw. CGRP-Rezeptor-Antikörper Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab sowie der CGRP-Rezeptor-Antagonist Rimegepant zugelassen. Darüber hinaus ist der Wirkstoff Flunarizin zur Migräneprophylaxe zugelassen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Clostridium botulinum Toxin Typ A ist indiziert bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Migräne, die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Erenumab (Beschluss vom 2. Mai 2019), Galcanezumab (Beschluss vom 19. September 2019), Fremanezumab (Beschluss vom 7. November 2019) und Eptinezumab (Beschluss vom 16. Februar 2023) vor. Darüber hinaus liegt ein Beschluss über die Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für Erenumab (Beschluss vom 21. Oktober 2021) vor. Für Valproinsäure liegen Beschlüsse vom 20. März 2020 und 18. August 2022 zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es ist insgesamt festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu den Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert ist und keine generelle Überlegenheit einer der genannten Wirkstoffe abgeleitet werden kann. Daher ist von den in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen kein Wirkstoff explizit als Therapiestandard in der Migräneprophylaxe hervorzuheben.

Auf Basis der aggregierten Evidenz sind in der Migräneprophylaxe verschiedene Behandlungssituationen zu unterscheiden, sodass unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen verschiedene Patientenpopulationen zu betrachten sind.

Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

Von Patientenpopulation a sind unbehandelte sowie vorbehandelte Erwachsene umfasst, die für konventionelle Migräneprophylaktika grundsätzlich infrage kommen. Folgende Therapieoptionen können unter dem Begriff konventionelle Migräneprophylaxe subsummiert werden: Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol, Topiramat und Valproinsäure. Valproinsäure weist für die Anwendung als Migräneprophylaktikum keine Zulassung auf, ist jedoch für die Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter in Teil A der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gelistet. Da derzeit keine Erklärung von pharmazeutischen Unternehmen über eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (Haftung

des pharmazeutischen Unternehmers) vorliegt, sind für die Migräneprophylaxe im deutschen Versorgungskontext keine verordnungsfähigen Valproinsäure-haltigen Arzneimittel verfügbar. Vor diesem Hintergrund kommt Valproinsäure nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für den Wirkstoff Topiramat liegt ein Rote-Hand-Brief vom 2. November 2023 vor, in dem über das bekannte teratogene Potenzial hinaus über weitere bekannt gewordene Sicherheitsrisiken bei der Anwendung von Topiramat in der Schwangerschaft informiert wird. Vor diesem Hintergrund ist besondere Vorsicht geboten bei der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter. In der Gesamtschau und insbesondere vor dem Hintergrund, dass Frauen im gebärfähigen Alter einen maßgeblichen Anteil der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bilden, kann Topiramat nicht als gleichermaßen zweckmäßig gegenüber den anderen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen angesehen werden.

Der Wirkstoff Flunarizin ist laut Zulassung nur dann einzusetzen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Clostridium botulinum Toxin Typ A ist nur bei chronischer Migräne zugelassen. Der Wirkstoff kommt jedoch auch bei chronischer Migräne nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten infrage.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Mai 2021 für den Wirkstoff Erenumab eine erneute Nutzenbewertung aufgrund eines Antrages wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 VerfO vorgenommen. Für die Patientengruppe a konnte Erenumab darin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Topiramat zeigen. Daher wird Erenumab ebenfalls als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption für diese Patientenpopulation angesehen.

In der Gesamtschau werden für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen, Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A oder Erenumab oder Flunarizin oder Metoprolol oder Propranolol (unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

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

Von Patientenpopulation b sind Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat umfasst, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen

(Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Mit den Antikörpern Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab sind in den letzten Jahren weitere Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde sowohl für Erenumab als auch für Galcanezumab und Fremanezumab jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care in Patientenpopulation b abgeleitet. Zudem werden die Antikörper in der vorliegenden Therapiesituation als in der Versorgung etabliert angesehen. Bei Eptinezumab handelt es sich um den neuesten der verfügbaren CGRP(-Rezeptor)-Antikörper. Ein Zusatznutzen gegenüber Fremanezumab für Patientenpopulation b konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V mit Beschluss vom 16. Februar 2023 nicht belegt werden. Auf Basis der verfügbaren Evidenz einschließlich der Leitlinienempfehlungen und unter Berücksichtigung der Ausführungen in den schriftlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität wird Eptinezumab für die Patientengruppe b jedoch als gleichermaßen zweckmäßig gegenüber den übrigen CGRP(-Rezeptor)-Antikörpern und somit als Therapiestandard für diese Patientenpopulation angesehen.

Der ebenfalls zur Migräneprophylaxe zugelassene Wirkstoff Rimegepant ist erst seit Kurzem (1. Juni 2025) in Deutschland verfügbar. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Beschlussfassung liegt noch keine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für diesen Wirkstoff vor. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und vor dem Hintergrund des derzeit nur geringen Stellenwertes in der Versorgung wird Rimegepant vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, eine Therapie mit Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b

Bislang wurden für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, die CGRP(-Rezeptor)-Antikörper Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V mit Beschluss vom 16. Februar 2023 zeigte sich der Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Gemäß der vorliegenden Evidenz einschließlich der Leitlinienempfehlungen und unter Berücksichtigung der Ausführungen in den schriftlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität weisen hingegen alle in Deutschland zugelassenen CGRP(-Rezeptor)-Antikörper einen vergleichbaren Stellenwert als Migräneprophylaxe für die Patientengruppe b auf und stellen den Therapiestandard für diese Patientenpopulation dar.

Vor diesem Hintergrund ist Eptinezumab für die Patientenpopulation b als gleichermaßen zweckmäßig gegenüber den sonstigen CGRP(-Rezeptor)-Antikörpern zu betrachten.

Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden für Patientengruppe b Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

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

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atogepant wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

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

Begründung:

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

- b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen

(Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

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

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation adjustierte indirekte Vergleiche für die Bewertung von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Auf Seiten der Intervention werden hierfür Ergebnisse der Studien ADVANCE, ELEVATE und PROGRESS herangezogen, auf Vergleichsseite die Studien LIBERTY (Erenumab) und FOCUS (Fremanezumab).

Die Studien ADVANCE, ELEVATE und PROGRESS sind doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich von Atogepant gegenüber Placebo. In die Studien ADVANCE und ELEVATE wurden Erwachsene mit episodischer Migräne eingeschlossen, in die Studie PROGRESS Erwachsene mit chronischer Migräne. Die Studien umfassen jeweils eine 4-wöchige Screening-, eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungs- und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Als primärer Endpunkt aller drei Studien wurden die Migränetage/Monat erhoben, operationalisiert als Veränderung der Anzahl monatlicher Migränetage über 12 Wochen gegenüber Baseline.

Die Studien LIBERTY und FOCUS sind doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien zum Vergleich von Erenumab bzw. Fremanezumab gegenüber Placebo. Beide Studien waren bereits Gegenstand der jeweiligen Nutzenbewertung von Erenumab bzw. Fremanezumab. In die Studie LIBERTY wurden Erwachsene mit episodischer Migräne eingeschlossen, in die Studie FOCUS Erwachsene mit chronischer oder episodischer Migräne. Die Dauer der kontrollierten Behandlungsphasen in den Studien betrug jeweils 12 Wochen.

Als primärer Endpunkt der Studien wurden die Migränetage/Monat erhoben, operationalisiert als Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  zu Woche 12 (LIBERTY) bzw. als Veränderung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage gegenüber Baseline (FOCUS).

Der pharmazeutische Unternehmer legt zu allen Studien Auswertungen für entsprechend der Patientenpopulation b relevante Studienteilpopulationen vor, in die Patientinnen und Patienten eingehen, die zuvor auf mindestens zwei der folgenden Wirkstoffe nicht angesprochen, diese nicht vertragen haben oder für die eine Kontraindikation vorlag: Betablocker (Metoprolol/Propranolol), Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Valproinsäure (Valproinsäure nicht zutreffend für die Studie FOCUS; Clostridium botulinum Toxin Typ A nur bei der Studie PROGRESS). Insgesamt gehen auf Interventionsseite die Daten von 216 mit Atogepant behandelten und 202 mit Placebo behandelten Patientinnen und Patienten in den indirekten Vergleich ein, auf Vergleichsseite die Daten von 86 mit Erenumab, 388 mit Fremanezumab und 299 mit Placebo behandelten Patientinnen und Patienten.

Diese vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studienteilpopulationen sind für die vorliegende Fragestellung für Patientengruppe b relevant und werden entsprechend für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### *zum indirekten Vergleich*

Den vorgelegten Studien ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS, LIBERTY und FOCUS liegt ein ähnliches Studiendesign zugrunde. Die Patientenpopulationen der Studien weisen Unterschiede in Bezug auf das zugrunde liegende Krankheitscharakteristikum Migränetyp (episodische bzw. chronische Migräne) und damit assoziierte Merkmale (z.B. in Bezug die monatlichen Migränetage zu Baseline sowie hinsichtlich des Patientenanteils mit

Medikamentenübergebrauch) auf. 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.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht im Dossier separate indirekte Vergleiche von Atogepant gegenüber Erenumab bzw. Atogepant gegenüber Fremanezumab als Hauptanalysen für die Bewertung heran. In Abweichung von diesem Vorgehen werden für die vorliegende Bewertung primär Analysen zum indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab unter Berücksichtigung aller 5 Studien zu episodischer und/oder chronischer Migräne als relevant erachtet.

Bezüglich der Methodik zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches wurde für die metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse auf Interventions- bzw. Vergleichsseite ein Modell mit festen Effekten unter Verwendung des Verfahrens mit inverser Varianz gewählt. Vor dem Hintergrund der erwähnten Unterschiede hinsichtlich des zugrunde liegenden Krankheitscharakteristikums Migränetyp (episodische bzw. chronische Migräne) sowie weiterer damit assoziierter Krankheitsmerkmale in den herangezogenen Studienteilpopulationen wird vorliegend die Durchführung des indirekten Vergleichs mit einem Verfahren, das zufällige Effekte berücksichtigt, als adäquat erachtet. Da sich in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Analysen zum indirekten Vergleich aber selbst unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt zeigt (siehe unten), bleibt das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers in der vorliegenden Datensituation ohne Konsequenz für das Fazit der Nutzenbewertung.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

In den Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS auf Interventions- sowie LIBERTY und FOCUS auf Vergleichsseite traten jeweils in den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen keine Todesfälle auf.

##### Morbidität

###### *Symptomatik (Migränetage pro 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 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.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird daher die Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  in Monat 3 gegenüber Baseline herangezogen. Die stetigen Auswertungen zur Veränderung der Migränetage/Monat in Monat 3 gegenüber Baseline werden ergänzend dargestellt.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den Migränetagen/Monat für die Studie PROGRESS sowie für die Studie ADVANCE (Responderanalysen unter Durchführung von Non-Responder-Imputationen) einschließlich des indirekten Vergleiches auf Basis dieser Auswertungen nachgereicht.

Insgesamt zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab keine statistisch signifikanten und relevanten Unterschiede für die Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  in Monat 3 gegenüber Baseline.

#### *Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D)*

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab kein statistisch signifikanter Unterschied.

#### Lebensqualität

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

Es liegen Auswertungen zum MSQoL vor, welcher den Einfluss der Migräne auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der vergangenen 4 Wochen misst und sich aus drei Domänen zusammensetzt: Einschränkung der Rollenfunktion, Verhinderung der Rollenfunktion und Emotionale Verfassung. Höhere Werte deuten auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin. In der Studie LIBERTY wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

In den Domänen Einschränkung bzw. Verhinderung der Rollenfunktion zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Atogepant. Allerdings liegt das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte klinisch relevant sind.

Für die Domäne Emotionale Funktion zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied.

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

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen überdies Auswertungen auf Basis des HIT-6 vor. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erfassung der mit Kopfschmerz verbundenen Beeinträchtigung innerhalb des vergangenen Monats. Hierbei wird die Ausprägung der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz anhand einer Likert-Skala erhoben; je nach Antwort werden die Fragen gewichtet und ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 36 und 78 annehmen kann. Höhere Werte entsprechen einer stärker ausgeprägten Beeinträchtigung durch Kopfschmerz.

Für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atogepant. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

## Nebenwirkungen

### *SUE und Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab kein statistisch signifikanter Unterschied.

## Gesamtbewertung

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegen für die Nutzenbewertung von Atogepant die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab über den Brückenkompator Placebo auf Basis der Studien ADVANCE, ELEVATE und PROGRESS (jeweils Vergleich von Atogepant vs. Placebo) sowie LIBERTY und FOCUS (Vergleich von Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo) vor.

Der adjustierte indirekte Vergleich wird trotz methodischer Limitationen in Bezug auf die metaanalytische Zusammenfassung der Studien auf Interventions- bzw. Vergleichsseite sowie in Bezug auf die Ähnlichkeit der Studien in Hinblick auf die Verlaufsform der Migräne (chronisch vs. episodisch) für die Nutzenbewertung herangezogen.

Hinsichtlich der Mortalität traten im Rahmen aller 5 für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien keine Todesfälle ein.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  in Monat 3 gegenüber Baseline sowie Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala des EQ-5D keine statistisch signifikanten Unterschiede im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich sowohl für die Einschränkung bzw. Verhinderung der Rollenfunktion, jeweils erhoben mittels MSQoL, als auch für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben mittels HIT-6, jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atogepant im Vergleich zu Erenumab oder Fremanezumab. Auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) lässt sich diesbezüglich allerdings nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte klinisch relevant sind. Für die Domäne Emotionale Funktion des MSQoL hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Kategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab.

In der Gesamtschau lassen sich im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen.

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

### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Arzneimittel Aquipta mit dem Wirkstoff Atogepant zum Einsatz in folgendem Anwendungsgebiet:

„Aquipta wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientenpopulationen unterschieden:

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

#### Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie mit Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (kommt nur bei chronischer Migräne infrage) oder Erenumab oder Flunarizin (kommt nur infrage, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Metoprolol oder Propranolol bestimmt.

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

#### Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie mit Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird vorliegend ein adjustierter indirekter Vergleich von Atogepant vs. Erenumab oder Fremanezumab über den Brückenkompator Placebo auf Basis von 5 Studien herangezogen.

Bezüglich der Mortalität traten im Rahmen der Studien keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede auf Basis der Endpunkte Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  in Monat 3 gegenüber Baseline sowie Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala des EQ-5D.

Hinsichtlich der Kategorie Lebensqualität ergibt sich sowohl für die Einschränkung bzw. Verhinderung der Rollenfunktion, jeweils erhoben mittels MSQoL, als auch für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben mittels HIT-6, jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atogepant im Vergleich zu Erenumab oder Fremanezumab. Auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) lässt sich diesbezüglich allerdings nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte klinisch relevant sind. Für die Domäne Emotionale Funktion des MSQoL zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Kategorie Nebenwirkungen lassen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede ableiten.

In der Gesamtschau ergeben sich für Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Angaben zugrunde gelegt.

Diese basieren u.a. auf der Schätzung der Anzahl Migräne-betroffener Patientinnen und Patienten unter den GKV-Versicherten auf dem Boden von Routinedatenanalysen des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) sowie der Techniker Krankenkasse. In weiteren Schritten wird anhand einer Analyse von GKV-Routinedaten auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Verordnungsmustern in Bezug auf konventionelle Migräneprophylaktika bzw. CGRP(-Rezeptor)-Antikörper zum Zweck der Abgrenzung der Patientenpopulationen a und b ermittelt.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet. Diese resultieren u.a. aus einer potenziell abweichenden Prävalenz der Migräne und Unsicherheiten hinsichtlich der herangezogenen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat sowie Limitationen bezüglich eines der für die Ermittlung der Anteilswerte für die Patientenpopulation b herangezogenen Verordnungsmuster.

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aiqupta (Wirkstoff: Atogepant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2025):

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025).

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

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

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Flunarizin werden die Kosten für 6 Monate abgebildet, da die Fachinformation die Einnahme von Flunarizin zur Migräneprophylaxe unabhängig vom Ansprechen auf maximal 6 Monate begrenzt. Dies steht einer Wiederaufnahme einer Flunarizin-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt nicht entgegen.

Die Anfangsdosis von täglich 10 mg für unter 65-Jährige sowie 5 mg für über 65-Jährige sollte nicht länger als dies zur Symptomlinderung notwendig ist (üblicherweise nicht länger als zwei Monate) gegeben werden. Im Anschluss sollte die Tagesdosis auf eine Erhaltungsdosis reduziert werden, indem Flunarizin entweder nur jeden zweiten Tag oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen eingenommen wird. Für die Therapiekosten von Flunarizin wird unter Berücksichtigung der Angaben eine Spanne abgebildet. Die Untergrenze der Spanne ergibt sich aus der niedrigsten Initialdosis (5 mg einmal täglich), kombiniert mit einer Erhaltungsdosis jeden zweiten Tag. Die Obergrenze der Spanne wird aus der höchsten Initialdosis (10 mg einmal täglich) unter Berücksichtigung der Gabe der Erhaltungsdosis an 5 Tagen, gefolgt von zwei behandlungsfreien Tagen, berechnet. Für die Berechnung werden nur 6 Monate Therapiedauer herangezogen (daher wird ein potenzieller Verwurf durch Heranziehen ganzer Packungen im Verbrauch berücksichtigt). Ungeachtet dessen können die Kosten höher ausfallen, sofern zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung mit Flunarizin aufgenommen wird.

- a) Erwachsene mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlungsmodus                    | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     |                                                  |                                     |                                               |
| Atogepant                                                                                                                                                                                                                                                                                         | kontinuierlich<br>1 x täglich       | 365,0                                            | 1,0                                 | 365,0                                         |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                     |                                                  |                                     |                                               |
| Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (kommt nur bei chronischer Migräne infrage) oder Erenumab oder Flunarizin (kommt nur infrage, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Metoprolol oder Propranolol |                                     |                                                  |                                     |                                               |
| Amitriptylin                                                                                                                                                                                                                                                                                      | kontinuierlich,<br>1 x täglich      | 365                                              | 1,0                                 | 365,0                                         |
| Clostridium botulinum Toxin Typ A                                                                                                                                                                                                                                                                 | kontinuierlich,<br>1 x alle 84 Tage | 4,3                                              | 1,0                                 | 4,3                                           |
| Erenumab                                                                                                                                                                                                                                                                                          | kontinuierlich,<br>1 x alle 28 Tage | 13,0                                             | 1,0                                 | 13,0                                          |
| Flunarizin                                                                                                                                                                                                                                                                                        | bis zu 6 Monate                     | 121,6 – 147,7                                    | 1,0                                 | 121,6 – 147,7                                 |
| Metoprolol                                                                                                                                                                                                                                                                                        | kontinuierlich,<br>1 - 2 x täglich  | 365,0                                            | 1,0                                 | 365,0                                         |
| Propranolol                                                                                                                                                                                                                                                                                       | kontinuierlich,<br>2 -3 täglich     | 365,0                                            | 1,0                                 | 365,0                                         |

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                          | Dosierung/Anwendung   | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |                                              |                                          |                                             |                                              |
| Atogepant                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 60 mg                 | 60 mg                                        | 1 x 60 mg                                | 365,0                                       | 365 x 60 mg                                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |                                              |                                          |                                             |                                              |
| Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (kommt nur bei chronischer Migräne infrage) oder Erenumab oder Flunarizin (kommt nur infrage, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Metoprolol oder Propranolol |                       |                                              |                                          |                                             |                                              |
| Amitriptylin                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 25 mg<br>–<br>75 mg   | 25 mg<br>–<br>75 mg                          | 1 x 25 mg<br>–<br>1 x 75 mg              | 365,0                                       | 365 x 25 mg<br>–<br>365 x 75 mg              |
| Clostridium botulinum Toxin Typ A                                                                                                                                                                                                                                                                 | 155 – 195 Einheiten   | 155 – 195 Einheiten                          | 1 x 200 Einheiten                        | 4,3                                         | 4,3 x 200 Einheiten                          |
| Erenumab                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 70 mg<br>–<br>140 mg  | 70 mg<br>–<br>140 mg                         | 1 x 70 mg<br>–<br>1 x 140 mg             | 13,0                                        | 13 x 70 mg<br>–<br>13 x 140 mg               |
| Flunarizin                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 mg<br>–<br>10 mg    | 5 mg<br>–<br>10 mg                           | 1 x 5 mg<br>–<br>1 x 10 mg               | 121,6<br>–<br>147,7                         | 121,6 x 5 mg<br>–<br>147,7 x 10 mg           |
| Metoprolol                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 100 mg<br>–<br>200 mg | 100 mg<br>–<br>200 mg                        | 1 x 100 mg<br>–<br>1 x 200 mg            | 365,0                                       | 365 x 100 mg<br>–<br>365 x 200 mg            |
| Propranolol                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 40 mg                 | 80 mg<br>–<br>120 mg                         | 2 x 40 mg<br>–<br>3 x 40 mg              | 365,0                                       | 730 x 40 mg<br>–<br>1095 x 40 mg             |

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

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie       | Behandlungsmodus            | Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr |
|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                             |                                                 |                                    |                                             |
| Atogepant                      | kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0                                           | 1,0                                | 365,0                                       |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                             |                                                 |                                    |                                             |

| Bezeichnung der Therapie                                      | Behandlungsmodus                              | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|
| Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab |                                               |                                                  |                                     |                                              |
| Eptinezumab                                                   | kontinuierlich,<br>1 x alle 84 Tage           | 4,3                                              | 1,0                                 | 4,3                                          |
| Erenumab                                                      | kontinuierlich,<br>1 x alle 28 Tage           | 13,0                                             | 1,0                                 | 13,0                                         |
| Fremanezumab                                                  | kontinuierlich,<br>1 x alle 30,4 Tage         | 12,0                                             | 1,0                                 | 12,0                                         |
|                                                               | oder<br>kontinuierlich,<br>1 x alle 91,2 Tage | oder<br>4,0                                      |                                     | oder<br>4,0                                  |
| Galcanezumab                                                  | kontinuierlich,<br>1 x alle 30,4 Tage         | 12,0                                             | 1,0                                 | 12,0                                         |

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie                                      | Dosierung/<br>Anwendung | Dosis/<br>Patientin<br>bzw. Patient/<br>Behand-<br>lungstage | Verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke/<br>Behandlungs-<br>tag | Behand-<br>lungstage/<br>Patientin<br>bzw.<br>Patient/<br>Jahr | Jahresdurch-<br>schnitts-<br>verbrauch<br>nach<br>Wirkstärke |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel                                   |                         |                                                              |                                                         |                                                                |                                                              |
| Atogepant                                                     | 60 mg                   | 60 mg                                                        | 1 x 60 mg                                               | 365,0                                                          | 365 x 60 mg                                                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                |                         |                                                              |                                                         |                                                                |                                                              |
| Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab |                         |                                                              |                                                         |                                                                |                                                              |
| Eptinezumab                                                   | 100 mg                  | 100 mg                                                       | 1 x 100 mg                                              | 4,3                                                            | 4,3 x 100 mg                                                 |
|                                                               | –<br>300 mg             | –<br>300 mg                                                  | –<br>3 x 100 mg                                         |                                                                | –<br>12,9 x 100 mg                                           |
| Erenumab                                                      | 70 mg                   | 70 mg                                                        | 1 x 70 mg                                               | 13,0                                                           | 13 x 70 mg                                                   |
|                                                               | –<br>140 mg             | –<br>140 mg                                                  | –<br>1 x 140 mg                                         |                                                                | –<br>13 x 140 mg                                             |
| Fremanezumab                                                  | 225 mg                  | 225 mg                                                       | 1 x 225 mg                                              | 12,0                                                           | 12 x 225 mg                                                  |
|                                                               | oder                    |                                                              |                                                         |                                                                |                                                              |
|                                                               | 675 mg                  | 675 mg                                                       | 3 x 225 mg                                              | 4,0                                                            | 12 x 225 mg                                                  |
| Galcanezumab                                                  | 120 mg                  | 120 mg                                                       | 1 x 120 mg                                              | 12,0                                                           | 12 x 120 mg                                                  |

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie    | Packungs-<br>größe | Kosten<br>(Apotheken<br>abgabe-<br>preis) | Rabatt<br>§ 130<br>SGB V | Rabatt<br>§ 130a<br>SGB V | Kosten nach<br>Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschrie-<br>bener Rabatte |
|-----------------------------|--------------------|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel |                    |                                           |                          |                           |                                                                     |
| Atogepant 60 mg             | 98 TAB             | 982,50 €                                  | 1,77 €                   | 53,77 €                   | 926,96 €                                                            |

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                                                                                                                            | Packungs-<br>größe | Kosten<br>(Apotheken<br>abgabe-<br>preis) | Rabatt<br>§ 130<br>SGB V | Rabatt<br>§ 130a<br>SGB V | Kosten nach<br>Abzug<br>gesetzlich<br>vorgeschrie-<br>bener Rabatte |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                      |                    |                                           |                          |                           |                                                                     |
| Amitriptylin 25 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                     | 100 FTA            | 18,60 €                                   | 1,77 €                   | 0,58 €                    | 16,25 €                                                             |
| Amitriptylin 75 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                     | 100 TAB            | 29,74 €                                   | 1,77 €                   | 1,46 €                    | 26,51 €                                                             |
| Clostridium botulinum Toxin Typ A<br>200 Einheiten                                                                                                                                                                                                  | 1 PIJ              | 984,40 €                                  | 1,77 €                   | 53,88 €                   | 928,75 €                                                            |
| Eptinezumab 100 mg                                                                                                                                                                                                                                  | 1 IFK              | 768,39 €                                  | 1,77 €                   | 41,92 €                   | 724,70 €                                                            |
| Erenumab 70 mg                                                                                                                                                                                                                                      | 3 ILO              | 773,69 €                                  | 1,77 €                   | 0,00 €                    | 771,92 €                                                            |
| Erenumab 140 mg                                                                                                                                                                                                                                     | 3 ILO              | 773,69 €                                  | 1,77 €                   | 0,00 €                    | 771,92 €                                                            |
| Flunarizin 5 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                        | 100 HKP            | 32,82 €                                   | 1,77 €                   | 1,70 €                    | 29,35 €                                                             |
| Flunarizin 5 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                        | 50 HKP             | 22,69 €                                   | 1,77 €                   | 0,90 €                    | 20,02 €                                                             |
| Flunarizin 10 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                       | 100 HKP            | 52,66 €                                   | 1,77 €                   | 3,27 €                    | 47,62 €                                                             |
| Flunarizin 10 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                       | 50 HKP             | 33,40 €                                   | 1,77 €                   | 1,75 €                    | 29,88 €                                                             |
| Fremanezumab 225 mg                                                                                                                                                                                                                                 | 3 PEN              | 1 312,28 €                                | 1,77 €                   | 0,00 €                    | 1 310,51 €                                                          |
| Galcanezumab 120 mg                                                                                                                                                                                                                                 | 3 ILO              | 1 465,38 €                                | 1,77 €                   | 80,51 €                   | 1 383,10 €                                                          |
| Metoprolol 100 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                      | 100 TAB            | 14,10 €                                   | 1,77 €                   | 0,22 €                    | 12,11 €                                                             |
| Metoprolol 200 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                      | 100 RET            | 19,50 €                                   | 1,77 €                   | 0,65 €                    | 17,08 €                                                             |
| Propranolol 40 mg <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                      | 100 FTA            | 19,49 €                                   | 1,77 €                   | 0,65 €                    | 17,07 €                                                             |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; RET= Retard-Tablette; TAB = Tablette |                    |                                           |                          |                           |                                                                     |

Stand Lauer-Steuer: 1. August 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der

<sup>2</sup> Festbetrag

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

### Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

## Benennung

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

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

## Ausnahme von der Benennung

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

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

## Rechtswirkungen der Benennung

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

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

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

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

Referenzen:

Fachinformation zu Atogepant (Aquipta); AQUIPTA® 10 mg/60 mg Tabletten; Stand: Mai 2025

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Atogepant (Aquipta); AQUIPTA® 10 mg/60 mg Tabletten; Stand: Mai 2025

## **2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Aquipta handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt < 5 Prozent (4,2 %).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer die der Berechnung zugrunde liegenden Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer in zulassungsrelevanten Studien aktualisiert. Die aktualisierte Berechnung wird als plausibel erachtet.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

#### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 26. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atogepant beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. März 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Atogepant beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                           | Beratungsgegenstand                                                                  |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. April 2024                   | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                       |
| AG § 35a                    | 2. Juli 2025                    | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Juli 2025                    | Durchführung der mündlichen Anhörung                                                 |
| AG § 35a                    | 15. Juli 2025<br>5. August 2025 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. August 2025                 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage                                          |
| Plenum                      | 21. August 2025                 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL                                         |

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. 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)

**Atogepant (Migräneprophylaxe)**

Vom 21. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. August 2025 (BAnz AT 18.09.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Atogepant wie folgt ergänzt:**

## **Atogepant**

Beschluss vom: 21. August 2025

In Kraft getreten am: 21. August 2025

BAnz AT 08.10.2025 B10

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. August 2023):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. August 2025):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant:**

- Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (kommt nur bei chronischer Migräne infrage) oder Erenumab oder Flunarizin (kommt nur infrage, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Metoprolol oder Propranolol

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant:**

- Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Atogepant gegenüber Erenumab bzw. Fremanezumab:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

Es liegen keine Daten vor.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |                                         |                            |

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

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                                                                                                       | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Mortalität                                                                                                              | ↔                                       | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.   |
| Morbidität                                                                                                              | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                      | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Nebenwirkungen                                                                                                          | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit |                                         |                                                        |

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-38), sofern nicht anders indiziert.

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

#### Indirekter Vergleich:

Atogepant (Studien ADVANCE, ELEVATE, PROGRESS) vs. Erenumab (Studie LIBERTY) bzw. Fremanezumab (Studie FOCUS) über den Brückenkomparator Placebo

#### **Mortalität**

| Endpunkt                                      | Atogepant bzw.<br>Erenumab bzw.<br>Fremanezumab |                                                        | Placebo |                                                        | Gruppen-<br>unterschied |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                               | N                                               | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N       | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |                         |
| Gesamtmortalität <sup>a, b</sup>              |                                                 |                                                        |         |                                                        |                         |
| 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      |                                                 |                                                        |         |                                                        | –                       |

## Morbidität

| Endpunkt                                                                                         | Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab |                                               | Placebo         |                                               | Gruppen-unterschied                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                                                                  | N                                         | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N               | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert                            |
| <b>Migränetage pro Monat - Reduktion um <math>\geq 50</math> % gegenüber Baseline in Monat 3</b> |                                           |                                               |                 |                                               |                                                 |
| Atogepant vs. Placebo                                                                            |                                           |                                               |                 |                                               |                                                 |
| ELEVATE                                                                                          | 123                                       | 67 (54,4)                                     | 127             | 39 (30,7)                                     | 1,77<br>[1,30; 2,41];<br>< 0,001                |
| ADVANCE                                                                                          | 26 <sup>c</sup>                           | 16 (61,5) <sup>c</sup>                        | 17 <sup>c</sup> | 4 (23,5) <sup>c</sup>                         | 2,62<br>[1,05; 6,49];<br>0,0275 <sup>c</sup>    |
| PROGRESS                                                                                         | 63 <sup>c</sup>                           | 26 (41,3) <sup>c</sup>                        | 54 <sup>c</sup> | 14 (25,9) <sup>c</sup>                        | 1,59<br>[0,93; 2,73];<br>0,1174 <sup>c</sup>    |
| Gesamt                                                                                           |                                           |                                               |                 |                                               | 1,79<br>[1,38; 2,31];<br><0,0001 <sup>c,d</sup> |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo                                                           |                                           |                                               |                 |                                               |                                                 |
| LIBERTY                                                                                          | 86                                        | 26 (30,2)                                     | 104             | 14 (13,5)                                     | 2,25<br>[1,25; 4,03];<br>0,005                  |
| FOCUS                                                                                            | 387                                       | 152 (39,3)                                    | 195             | 33 (17)                                       | 2,32<br>[1,66; 3,24];<br>< 0,001                |
| Gesamt                                                                                           |                                           |                                               |                 |                                               | 2,30<br>[1,72; 3,08];<br><0,0001 <sup>c,d</sup> |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkompaktoren</u>                                              |                                           |                                               |                 |                                               |                                                 |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab                                                         |                                           |                                               |                 |                                               | 0,78<br>[0,53; 1,14];<br>0,1971 <sup>c</sup>    |

| Endpunkt                                                                              | Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab |                                     |                                                       | Placebo           |                                     |                                                       | Gruppen-<br>unterschied                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                       | N                                         | Werte Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>in Monat 3<br>bzw.<br>Woche 12<br>MW (SE) | N                 | Werte Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>in Monat 3<br>bzw.<br>Woche 12<br>MW (SE) |                                                     |
| Migränetage/Monat - Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3 (ergänzend dargestellt) |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                     |
| Atogepant vs. Placebo                                                                 |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                     |
| ELEVATE                                                                               | 123                                       | 8,9 (2,4)                           | -4,1 (0,4)                                            | 127               | 9,5 (2,3)                           | -2,3 (0,4)                                            | -1,80<br>[-2,91; 0,69];<br>0,002                    |
| ADVANCE                                                                               | 26                                        | 8,5 (2,5)                           | -4,2 (0,9)                                            | 17                | 7,9 (2,0)                           | -1,1 (1,1)                                            | -3,11<br>[-5,91; -0,31];<br>0,030                   |
| PROGRESS                                                                              | 63 <sup>c</sup>                           | 20,5 (5,8) <sup>c</sup>             | -6,8 (0,9) <sup>c</sup>                               | 54 <sup>c</sup>   | 19,2 (5,2) <sup>c</sup>             | -5,3 (1,0) <sup>c</sup>                               | -1,48<br>[-4,11; 1,15];<br>0,2692 <sup>c</sup>      |
| Gesamt                                                                                |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       | -1,91<br>[-2,87; -0,95];<br>< 0,0001 <sup>c,d</sup> |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo                                                |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                     |
| LIBERTY                                                                               | 86                                        | 9,1 (2,3)                           | -1,6<br>(0,5)                                         | 104               | 9,1 (2,5)                           | -0,1<br>(0,4)                                         | -1,51<br>[-2,73; -0,28];<br>0,016                   |
| FOCUS                                                                                 | 387                                       | 14,3<br>(5,4)                       | -4,1<br>(0,3)                                         | 195               | 14,2<br>(5,9)                       | -1,0<br>(0,5)                                         | -3,10<br>[-4,26; -1,94];<br>< 0,001                 |
| Gesamt                                                                                |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       | -2,35<br>[-3,19; -1,51];<br>< 0,0001 <sup>c,d</sup> |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren</u>                                  |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                     |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab                                              |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       | 0,44<br>[-0,84; 1,71];<br>0,5028 <sup>c</sup>       |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Woche 12)                                       |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                     |
| Atogepant vs. Placebo                                                                 |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                     |
| ELEVATE                                                                               | k.A. <sup>f</sup>                         | 77,1 (12,9)                         | 7,0 (1,4)                                             | k.A. <sup>f</sup> | 75,9 (14,0)                         | 5,0 (1,4)                                             | 1,97<br>[-1,80; 5,74];<br>0,304                     |
| ADVANCE                                                                               | k.A. <sup>f</sup>                         | 79,0 (16,2)                         | 3,2 (2,5)                                             | k.A. <sup>f</sup> | 83,8 (15,5)                         | 3,31 (3,0)                                            | -0,10<br>[-7,89; 7,70];<br>0,980                    |
| PROGRESS                                                                              | k.A. <sup>f</sup>                         | 59,8 (23,0)                         | 7,6 (3,2)                                             | k.A. <sup>f</sup> | 62,1 (15,9)                         | 5,1 (3,6)                                             | 2,58<br>[-6,55; 11,71];<br>0,575                    |

|                                                      |     |                |               |     |                |           |                                              |
|------------------------------------------------------|-----|----------------|---------------|-----|----------------|-----------|----------------------------------------------|
| Gesamt                                               |     |                |               |     |                |           | 1,70<br>[-1,48; 4,88];<br>0,295 <sup>d</sup> |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo               |     |                |               |     |                |           |                                              |
| LIBERTY                                              | 86  | 79,7<br>(16,8) | 2,1 (2,1)     | 104 | 77,5<br>(19,9) | 0,8 (1,8) | 1,35<br>[-4,18; 6,88];<br>0,630              |
| FOCUS                                                | 388 | 69,6<br>(21,2) | 5,45<br>(1,3) | 195 | 70,1<br>(20,1) | 1,2 (1,8) | 4,22<br>[1,28; 7,17];<br>0,005               |
| Gesamt                                               |     |                |               |     |                |           | 3,59<br>[0,99; 6,19];<br>0,007 <sup>d</sup>  |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren</u> |     |                |               |     |                |           |                                              |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab             |     |                |               |     |                |           | -1,89<br>[-5,99; 2,22];<br>0,368             |

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt                                                                       | Atogepant bzw. Erenumab bzw. Fremanezumab |                                     |                                                       | Placebo           |                                     |                                                       | Gruppen-<br>unterschied                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                | N                                         | Werte Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>in Monat 3<br>bzw.<br>Woche 12<br>MW (SE) | N                 | Werte Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>in Monat 3<br>bzw.<br>Woche 12<br>MW (SE) | MWD [95 %-KI];<br>p-Wert<br><br>SMD [95 %-KI]    |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels MSQoL<sup>g</sup> (Woche 12)</b> |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                  |
| <b>Einschränkung der Rollenfunktion</b>                                        |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                  |
| Atogepant vs. Placebo                                                          |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                  |
| ELEVATE                                                                        | k.A. <sup>h</sup>                         | 41,5 (16,5)                         | 32,3 (1,9)                                            | k.A. <sup>h</sup> | 42,8 (15,7)                         | 15,0 (2,0)                                            | 17,27<br>[12,09; 22,45];<br>< 0,001              |
| ADVANCE                                                                        | k.A. <sup>h</sup>                         | 50,4 (16,4)                         | 31,1 (4,1)                                            | k.A. <sup>h</sup> | 43,2 (16,6)                         | 15,2 (5,0)                                            | 15,89<br>[3,04; 28,74];<br>0,016                 |
| PROGRESS                                                                       | k.A. <sup>h</sup>                         | 42,2 (18,5)                         | 22,9 (2,9)                                            | k.A. <sup>h</sup> | 35,6 (18,5)                         | 14,3 (3,2)                                            | 8,59<br>[0,37; 16,81];<br>0,041                  |
| Gesamt                                                                         |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       | 14,92<br>[10,77; 19,06];<br>< 0,001 <sup>d</sup> |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo                                         |                                           |                                     |                                                       |                   |                                     |                                                       |                                                  |
| LIBERTY <sup>i</sup>                                                           | –                                         | –                                   | –                                                     | –                 | –                                   | –                                                     | –                                                |
| FOCUS                                                                          | 388                                       | 47,6 (17,4)                         | 17,7 (1,4)                                            | 195               | 47,6 (19,0)                         | 8,7 (1,9)                                             | 9,06                                             |

|                                                      |                   |             |            |                   |             |            |                                                                                    |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------|------------|-------------------|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                   |             |            |                   |             |            | [5,77; 12,35];<br>< 0,001                                                          |
| Gesamt                                               |                   |             |            |                   |             |            | –                                                                                  |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren</u> |                   |             |            |                   |             |            |                                                                                    |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab             |                   |             |            |                   |             |            | 5,86<br>[0,56; 11,15];<br>0,030<br><b>SMD<sup>e</sup>:</b><br>0,18<br>[0,02; 0,35] |
| <b>Verhinderung der Rollenfunktion</b>               |                   |             |            |                   |             |            |                                                                                    |
| Atogepant vs. Placebo                                |                   |             |            |                   |             |            |                                                                                    |
| ELEVATE                                              | k.A. <sup>h</sup> | 53,6 (21,9) | 28,3 (1,8) | k.A. <sup>h</sup> | 56,0 (21,1) | 14,6 (1,9) | 13,72<br>[8,83; 18,62];<br>< 0,001                                                 |
| ADVANCE                                              | k.A. <sup>h</sup> | 67,6 (17,4) | 23,0 (3,5) | k.A. <sup>h</sup> | 60,3 (23,9) | 15,5 (4,2) | 7,44<br>[–3,55; 18,43];<br>0,182                                                   |
| PROGRESS                                             | k.A. <sup>h</sup> | 56,0 (22,9) | 21,9 (2,7) | k.A. <sup>h</sup> | 53,6 (24,4) | 12,1 (3,1) | 9,79<br>[1,94; 17,64];<br>0,015                                                    |
| Gesamt                                               |                   |             |            |                   |             |            | 11,97<br>[8,09; 15,86];<br>< 0,001 <sup>d</sup>                                    |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo               |                   |             |            |                   |             |            |                                                                                    |
| LIBERTY <sup>i</sup>                                 | –                 | –           | –          | –                 | –           | –          | –                                                                                  |
| FOCUS                                                | 388               | 63,2 (20,4) | 13,8 (1,3) | 195               | 64,2 (21,0) | 8,0 (1,7)  | 5,81<br>[2,82; 8,80];<br>< 0,001                                                   |
| Gesamt                                               |                   |             |            |                   |             |            | –                                                                                  |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren</u> |                   |             |            |                   |             |            |                                                                                    |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab             |                   |             |            |                   |             |            | 6,16<br>[1,26; 11,07];<br>0,014<br><b>SMD<sup>e</sup>:</b><br>0,21<br>[0,04; 0,38] |
| <b>Emotionale Funktion</b>                           |                   |             |            |                   |             |            |                                                                                    |
| Atogepant vs. Placebo                                |                   |             |            |                   |             |            |                                                                                    |
| ELEVATE                                              | k.A. <sup>h</sup> | 57,1 (26,5) | 25,4 (2,0) | k.A. <sup>h</sup> | 58,1 (24,7) | 13,1 (2,0) | 12,35<br>[7,04; 17,66];<br>< 0,001                                                 |
| ADVANCE                                              | k.A. <sup>h</sup> | 54,8 (27,0) | 29,7 (4,6) | k.A. <sup>h</sup> | 57,1 (20,8) | 15,8 (5,6) | 13,88<br>[–0,59; 28,35];<br>0,060                                                  |

|                                                                                           |                   |               |                |                   |               |               |                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|----------------|-------------------|---------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| PROGRESS                                                                                  | k.A. <sup>h</sup> | 50,3 (27,3)   | 22,9 (2,9)     | k.A. <sup>h</sup> | 48,2 (27,9)   | 13,6 (3,3)    | 9,28<br>[0,92; 17,65];<br>0,030                                       |
| Gesamt                                                                                    |                   |               |                |                   |               |               | 11,68<br>[7,40; 15,96];<br>< 0,001 <sup>d</sup>                       |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo                                                    |                   |               |                |                   |               |               |                                                                       |
| LIBERTY <sup>i</sup>                                                                      | –                 | –             | –              | –                 | –             | –             | –                                                                     |
| FOCUS                                                                                     | 388               | 60,6 (23,9)   | 15,2 (1,5)     | 195               | 60,6 (25,3)   | 6,1 (2,1)     | 9,14<br>[5,52; 12,77];<br>< 0,001                                     |
| Gesamt                                                                                    |                   |               |                |                   |               |               | –                                                                     |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren</u>                                      |                   |               |                |                   |               |               |                                                                       |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab                                                  |                   |               |                |                   |               |               | 2,54<br>[–3,07; 8,15];<br>0,375                                       |
| <b>allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz mittels HIT-6<sup>j</sup> (Woche 12)</b> |                   |               |                |                   |               |               |                                                                       |
| Atogepant vs. Placebo                                                                     |                   |               |                |                   |               |               |                                                                       |
| ELEVATE                                                                                   | k.A. <sup>h</sup> | 64,6<br>(4,3) | –10,8<br>(0,8) | k.A. <sup>h</sup> | 64,8<br>(4,1) | –4,8<br>(0,8) | –5,99<br>[–8,02; –3,96];<br>< 0,001                                   |
| ADVANCE                                                                                   | k.A. <sup>h</sup> | 63,1<br>(4,8) | –9,1<br>(1,3)  | k.A. <sup>h</sup> | 64,6<br>(3,9) | –3,3<br>(1,6) | –5,83<br>[–10,01; –1,64];<br>0,007                                    |
| PROGRESS                                                                                  | k.A. <sup>h</sup> | 64,5<br>(4,7) | –7,8<br>(1,0)  | k.A. <sup>h</sup> | 66,3<br>(3,5) | –4,1<br>(1,1) | –3,67<br>[–6,50; –0,83];<br>0,012                                     |
| Gesamt                                                                                    |                   |               |                |                   |               |               | –5,29<br>[–6,82; –3,75];<br>< 0,001 <sup>d</sup>                      |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo                                                    |                   |               |                |                   |               |               |                                                                       |
| LIBERTY                                                                                   | 86                | 62,5<br>(3,9) | –6,1<br>(0,7)  | 104               | 62,2<br>(5,2) | –2,5<br>(0,5) | –3,60<br>[–5,30; –1,90];<br>< 0,001                                   |
| FOCUS                                                                                     | 388               | 64,2<br>(4,4) | –6,05<br>(0,5) | 195               | 64,0<br>(5,2) | –2,3<br>(0,7) | –3,37<br>[–4,45; –2,30];<br>< 0,001                                   |
| Gesamt                                                                                    |                   |               |                |                   |               |               | –3,44<br>[–4,34; –2,53];<br>< 0,001 <sup>d</sup>                      |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren</u>                                      |                   |               |                |                   |               |               |                                                                       |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab                                                  |                   |               |                |                   |               |               | –1,85<br>[–3,64; –0,07];<br>0,042<br><b>SMD<sup>e</sup>:</b><br>–0,17 |

|  |                |
|--|----------------|
|  | [−0,33; −0,01] |
|--|----------------|

## Nebenwirkungen<sup>b</sup>

| Endpunkt                                                      | Atogepant bzw.<br>Erenumab bzw.<br>Fremanezumab |                                                        | Placebo |                                                        | Gruppen-<br>unterschied                   |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                               | N                                               | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N       | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert                   |
| <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b> |                                                 |                                                        |         |                                                        |                                           |
| 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                                                        |                                                 |                                                        |         |                                                        | –                                         |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</b>          |                                                 |                                                        |         |                                                        |                                           |
| Atogepant vs. Placebo                                         |                                                 |                                                        |         |                                                        |                                           |
| ELEVATE                                                       | 125                                             | 4 (3,2)                                                | 128     | 0 (0)                                                  | 9,21 [0,50; 169,38];<br>0,044             |
| ADVANCE                                                       | 27                                              | 0 (0)                                                  | 18      | 0 (0)                                                  | –                                         |
| PROGRESS                                                      | 64                                              | 1 (1,6)                                                | 56      | 0 (0)                                                  | 2,63 [0,11; 63,31];<br>0,515              |
| ELEVATE/PROGRESS, Gesamt                                      |                                                 |                                                        |         |                                                        | 5,20 [0,61; 44,56];<br>0,132 <sup>d</sup> |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo                        |                                                 |                                                        |         |                                                        |                                           |
| LIBERTY                                                       | 86                                              | 2 (2,3)                                                | 104     | 1 (1,0)                                                | 2,42 [0,22; 26,22];<br>0,592              |
| FOCUS                                                         | 388                                             | 4 (1,0)                                                | 195     | 3 (1,5)                                                | 0,67 [0,15; 2,96];<br>0,625               |
| Gesamt                                                        |                                                 |                                                        |         |                                                        | 0,96 [0,27; 3,40];<br>0,950 <sup>d</sup>  |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren</u>          |                                                 |                                                        |         |                                                        |                                           |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab                      |                                                 |                                                        |         |                                                        | 5,42 [0,45; 65,54];<br>0,184              |

| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |         |     |         |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-----|---------|------------------------------------------|
| Atogepant vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |         |     |         |                                          |
| ELEVATE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 125 | 2 (1,6) | 128 | 1 (0,8) | 2,05 [0,19; 22,30];<br>0,601             |
| ADVANCE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 27  | 1 (3,7) | 18  | 1 (5,6) | 0,67 [0,04; 9,99];<br>0,808              |
| PROGRESS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 64  | 2 (3,1) | 56  | 2 (3,6) | 0,88 [0,13; 6,01];<br>0,975              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |         |     |         | 1,07 [0,29; 3,98];<br>0,920 <sup>d</sup> |
| Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |         |     |         |                                          |
| LIBERTY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 86  | 0 (0)   | 104 | 2 (1,9) | 0,24 [0,01; 4,96];<br>0,228              |
| FOCUS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 388 | 3 (0,8) | 195 | 2 (1,0) | 0,75 [0,13; 4,47];<br>0,829              |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |         |     |         | 0,57 [0,12; 2,64];<br>0,470 <sup>d</sup> |
| <u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |         |     |         |                                          |
| Atogepant vs. Erenumab bzw. Fremanezumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |         |     |         | 1,89 [0,25; 14,24];<br>0,538             |
| <p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. 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>c. Daten vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.</p> <p>d. Metaanalyse, Modell mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>e. 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>f. 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</p> <p>g. 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>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. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>j. 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> |     |         |     |         |                                          |

**Verwendete Abkürzungen:**

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life 5 Dimensions; HIT-6 = Headache Impact Test-6; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MSQoL = Migraine-Specific-Quality-of-Life; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = Relatives Risiko; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

circa 1 352 300 – 1 686 700 Patientinnen und Patienten

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

circa 34 600 – 39 500 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aiqupta (Wirkstoff: Atogepant) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2025):

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen

| Bezeichnung der Therapie          | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:      |                                              |
| Atogepant                         | 3 452,45 €                                   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:   |                                              |
| Amitriptylin                      | 59,31 € – 96,76 €                            |
| Clostridium botulinum Toxin Typ A | 3 993,63 €                                   |
| Erenumab                          | 3 344,99 €                                   |
| Flunarizin                        | 49,37 € – 77,50 €                            |
| Metoprolol                        | 44,20 € – 62,34 €                            |
| Propranolol                       | 124,61 € – 186,92 €                          |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

| Bezeichnung der Therapie        | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:    |                                              |
| Atogepant                       | 3 452,45 €                                   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |                                              |
| Eptinezumab                     | 3 116,21 €                                   |
| Erenumab                        | 3 344,99 €                                   |
| Fremanezumab                    | 5 242,04 €                                   |
| Galcanezumab                    | 5 532,40 €                                   |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
  
- b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Aquipta handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. August 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 08.10.2025 B10

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Atogepant eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atogepant (Migräne-Prophylaxe) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atogepant (Migräne-Prophylaxe)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Atogepant
- **Handelsname:** Aquipta
- **Therapeutisches Gebiet:** Migräne-Prophylaxe (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1158

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2025
- **Beschlussfassung:** Ende August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 392,09 kB)

#### Modul 2

(PDF 378,93 kB)

#### Modul 3

(PDF 929,03 kB)

#### Modul 4

(PDF 6,60 MB)

#### Anhang zu Modul 4

(PDF 1,27 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1189/>

02.06.2025 - Seite 1 von 4

## Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,91 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Atogepant (Aquipta)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant zur Migräneprophylaxe:

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) oder Erenumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant zur Migräneprophylaxe:

Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab

Stand der Information: April 2024

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1,58 MB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 157,61 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2025
  - Mündliche Anhörung: 07.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atogepant - 2025-03-01-D-1158*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juli 2025 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Atogepant**

### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation                                                             | Eingangsdatum |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG                                         | 23.06.2025    |
| Lundbeck GmbH                                                            | 10.06.2025    |
| Lilly Deutschland GmbH                                                   | 11.06.2025    |
| Teva GmbH                                                                | 18.06.2025    |
| Pfizer Pharma GmbH                                                       | 20.06.2025    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.                    | 23.06.2025    |
| European Headache Federation (EHF) Prof. Dr. Uwe Reuter (Vice-President) | 23.06.2025    |
| DMKG                                                                     | 23.06.2025    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name                                    | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|-------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG                      |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Musiolik                                          | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Fr. Lux                                               | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Duetting                                          | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Haag                                              | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Lundbeck GmbH                                         |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Kessel-Steffen                                    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Dr. Domdey                                        | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      |
| Lilly Deutschland GmbH                                |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Maurer                                            | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Menzler                                           | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Teva GmbH                                             |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. Caesar                                        | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Matsui                                            | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Pfizer Pharma GmbH                                    |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Noll                                              | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Höhne                                             | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Rasch                                         | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| DMKG                                                  |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Prof. Dr. Goßrau                                  | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    |

|                 |      |    |    |      |      |      |
|-----------------|------|----|----|------|------|------|
| Hr. PD Dr. Gaul | Nein | Ja | Ja | Ja   | Nein | Nein |
| Hr. PD Dr. Neeb | Ja   | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja   |

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**

|                   |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| Datum             | 23.06.2025                       |
| Stellungnahme zu  | Atogepant (AQUIPTA®)             |
| Stellungnahme von | AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Vorbemerkung</b></p> <p>Die vorliegende Stellungnahme nimmt Bezug auf die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Atogepant zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [1, 2].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                    |
| <p><b>Hinweis:</b> Das in dieser Stellungnahme gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.</p> <p><b>Einleitung</b></p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zu der am 02.06.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 2021) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Atogepant (AQUIPTA®) in der Indikation Migräne-Prophylaxe.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [1].</p> <p>Der G-BA hat folgende Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für die Indikation festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Population A:</b> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommt</li> </ul> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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) oder Erenumab.</li> <li>• <b>Population B:</b> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräne-Prophylaxe nicht in Frage kommt             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Krankheitsbild:</u></p> <p>Migräne ist eine multifaktorielle, beeinträchtigende neurologische Erkrankung, die durch wiederkehrende und oft lähmende Attacken von meist einseitigen Kopfschmerzen von mittlerer bis starker Intensität gekennzeichnet ist und von verschiedenen Symptomen begleitet wird [3]. Zu den häufigsten Symptomen, die von Migränapatienten neben den Kopfschmerzen während einer Migräneattacke angegeben werden, gehören Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, Phonophobie und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen [3]. Darüber hinaus ist die Migräne häufig mit einer Reihe von Komorbiditäten wie z. B. psychiatrischen Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlafstörungen, inflammatorischen Erkrankungen und chronischen Schmerzzuständen verbunden [3-6].</p> |                                                     |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Die Migräne gilt trotz vorhandener Therapieoptionen als nicht heilbar und beeinträchtigt sowohl die Lebensqualität als auch die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen erheblich [7].</p> <p><u>Therapeutischer Bedarf:</u></p> <p>Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich mitunter aus besonderem Leidensdruck, der Einschränkung der Lebensqualität sowie auch dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs. Die Migräne-Prophylaxe zielt darauf ab, vor allem die Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräneanfälle zu reduzieren, um die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit der Patienten zu verbessern [3]. Trotz verfügbarer therapeutischer Optionen für die Migräne-Prophylaxe besteht für Patienten oftmals eine Unterversorgung, da zum einen die Auswahl wirksamer Therapien limitiert ist und zum anderen oftmals Kontraindikationen, Nebenwirkungen, unzureichende oder abnehmende Wirksamkeit sowie Einschränkungen durch die Darreichungsform (intravenös und subkutan) vorliegen [8-18].</p> <p>Daher besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an zusätzlichen spezifischen Therapien, die eine gute Wirksamkeit, ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie eine möglichst einfache Verabreichung vereinen.</p> |                                                     |

#### Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Atogepant:

Atogepant ist der erste und einzige orale, niedermolekulare CGRP (Calcitonin gene-related peptide)-Rezeptor-Antagonist zur Migräne-Prophylaxe mit einmal täglicher Gabe.

Als Gepant zeichnet sich der CGRP-Rezeptor-Antagonist gegenüber anderen zielgerichteten Therapieoptionen insbesondere durch seine einfache, einmal tägliche orale Darreichungsform aus. Damit steht Migränekpatienten erstmals eine zielgerichtete Therapieoption mit hoher Wirksamkeit und günstigem Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil in Kombination mit der patientenfreundlichen oralen Darreichungsform zur Verfügung [1, 17, 19, 20]. Die Darreichungsform spielt insbesondere für Patienten, neben der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie, eine wichtige Rolle. Studien zeigen, dass viele Patienten die orale Gabe gegenüber einer Injektion bevorzugen [17, 20]. Atogepant hat eine, insbesondere auch im Vergleich zu den CGRP-mABs (monoklonale Antikörper), kurze Halbwertszeit von ca. 11 Stunden und wird schnell aus dem Körper eliminiert, sodass ein kurzfristiges Absetzen der Medikation und damit eine flexible Anpassung auf patientenindividuelle Therapiebedürfnisse möglich ist [21, 22]. Zudem sind für Atogepant im Vergleich zu den CGRP-mABs keine gesonderten Lagerungsbedingungen erforderlich, was beispielsweise bei hoher Reisetätigkeit von Vorteil sein kann und Patienten Flexibilität gibt. Atogepant bietet als Gepant somit insgesamt einen neuen Behandlungsansatz innerhalb der gegen CGRP-gerichteten Migräne-Prophylaktika. Im Vergleich zu den konventionellen oralen Migräne-Prophylaktika ist insbesondere die allgemein sehr gute Verträglichkeit bei hoher Wirksamkeit zu nennen.

Atogepant setzt sich in seiner Gesamtheit durch die genannten Charakteristika von bisher verfügbaren Therapiealternativen ab und bietet somit für Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat (d. h. solchen mit episodischer und chronischer Migräne, einschließlich solchen mit multiplem Therapieversagen auf vorherige Migräne-

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Prophylaktika) eine langfristig wertvolle Therapieoption und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten für Migränapatienten essenziell.                                                                                                                                       |                                                     |
| AbbVie nimmt im nachfolgenden Abschnitt zu dem folgenden allgemeinen Aspekt Stellung: <ul style="list-style-type: none"><li>• Atogepant zeigt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erenumab und Fremanezumab für Population B.</li></ul> |                                                     |

**Atogepant zeigt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erenumab und Fremanezumab für Population B**

Für die Nutzenbewertung von Atogepant im vorliegenden Anwendungsgebiet hat AbbVie die Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS vorgelegt. Hierbei handelt es sich um verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Atogepant zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat untersucht wurde. Die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant erfolgt im Dossier primär auf Basis der indirekten Vergleiche von Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) und von Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2).

***Ergebnisse der indirekten Vergleiche von Atogepant gegenüber Erenumab und Fremanezumab***

In der Nutzenbewertung hat das IQWiG den indirekten Vergleich von Atogepant vs. Erenumab und Fremanezumab methodisch bewertet und stimmt mit der Einschätzung von AbbVie überein, dass der indirekte Vergleich grundsätzlich zur Evidenzgenerierung geeignet ist und wertvolle Informationen für die Nutzenbewertung liefert. Es zeigen sich sowohl für Atogepant als auch für Erenumab bzw. Fremanezumab Effekte derselben Größenordnung, was sich auch in den Ergebnissen des indirekten Vergleiches widerspiegelt. Darüber hinaus sind statistisch signifikante Effekte in der Kategorie Lebensqualität zugunsten von Atogepant zu sehen [2].

In den vorangegangenen Verfahren von Erenumab (D-407) und Fremanezumab (D-460) konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Placebo (+ BSC) abgeleitet werden [23, 24]. Die Studien, die diesen Verfahren zugrunde lagen, wurden verwendet, um jeweils einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit dem entsprechenden Wirkstoff gegenüber Atogepant durchzuführen. Für

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, liegen für die Nutzenbewertung von Atogepant die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo auf Basis der Studien ADVANCE, ELEVATE und PROGRESS (jeweils Vergleich von Atogepant vs. Placebo) sowie LIBERTY und FOCUS (Vergleich von Erenumab bzw. Fremanezumab vs. Placebo) vor. Der adjustierte indirekte Vergleich wird trotz methodischer Limitationen in Bezug auf die metaanalytische Zusammenfassung der Studien auf Interventions- bzw. Vergleichsseite sowie in Bezug auf die Ähnlichkeit der Studien in Hinblick auf die Verlaufsform der Migräne (chronisch vs. episodisch) für die Nutzenbewertung herangezogen.

Hinsichtlich der Mortalität traten im Rahmen aller 5 für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien keine Todesfälle ein.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Reduktion der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  in Monat 3 gegenüber Baseline sowie Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala des EQ-5D keine statistisch signifikanten Unterschiede im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab.

alle Studien lagen Ergebnisse für die G-BA-relevante Teilpopulation vor (AMNOG-Population B).

Die im Hauptteil des Dossiers dargestellten indirekten Vergleiche zeigen beide, dass Atogepant ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zu den CGRP-mABs aufweist. Im indirekten Vergleich gegenüber Erenumab zeigt Atogepant eine vergleichbare Reduktion der Migränetage, eine vergleichbare Verbesserung des HIT-6 sowie ein gleichermaßen gutes Sicherheitsprofil. Im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab zeigt Atogepant ebenfalls eine vergleichbare Reduktion der Migränetage sowie ein gleichermaßen gutes Sicherheitsprofil. Darüber hinaus zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Atogepant gegenüber Fremanezumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis zweier etablierter Instrumente (MSQoL v2.1 sowie HIT-6). Diese statistisch signifikante Überlegenheit für den Endpunkt HIT-6 zeigt sich auch unter Einbezug beider Komparatorstudien (LIBERTY und FOCUS), die ergänzend im Anhang des Dossiers dargestellt wurde und die das IQWiG als Hauptanalyse herangezogen hat.

Zusätzlich hebt sich Atogepant durch seine für Patienten einfache orale Darreichungsform und seine kurze Halbwertszeit von den bisher verfügbaren Therapieoptionen ab. Aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit sowie der signifikanten Vorteile von Atogepant hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich aus Sicht von AbbVie insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich sowohl für die Einschränkung bzw. Verhinderung der Rollenfunktion, jeweils erhoben mittels MSQoL, als auch für den Endpunkt allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, erhoben mittels HIT-6, jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Atogepant im Vergleich zu Erenumab oder Fremanezumab. Auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) lässt sich diesbezüglich allerdings nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte klinisch relevant sind. Für die Domäne Emotionale Funktion des MSQoL hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Kategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab.

In der Gesamtschau lassen sich im adjustierten indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile           | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| S. I.20,<br>Zeile<br>24ff | <p><b>Ausschluss von Galcanezumab als Komparator</b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG „bleibt unklar, warum der pU nicht auch die Ergebnisse der Studien zu Galcanezumab für die verfügbaren Endpunkte in der Bewertung berücksichtigt.“ [2]</p> <p><b>Anmerkung AbbVie:</b></p> <p>Aus Sicht von AbbVie eignet sich Galcanezumab aus mehreren Gründen nicht als Komparator für einen indirekten Vergleich gegenüber den Atogepant-Studien.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für Galcanezumab lagen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse der Studie CONQUER vor. In dieser Studie wurden analog zur Atogepant-Studie ELEVATE Patienten mit Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika untersucht. Ergebnisse der Studie CONQUER sind zwar mittlerweile veröffentlicht [25, 26], liegen jedoch nicht für die vom G-BA definierte AMNOG-Population B vor, sodass sie für einen AMNOG-konformen indirekten Vergleich nicht geeignet sind. In dem Nutzendossier zu Galcanezumab wurden stattdessen lediglich mehrere, teilweise sehr kleine Teilpopulationen</li> </ul> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>(z. B. nur 17 Patienten aus EVOLVE-1) der Gesamtstudienpopulation der Zulassungsstudien EVOLVE-1, EVOLVE-2 und REGAIN herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zudem unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien in einem relevanten Aspekt: In den Galcanezumab-Studien wurden Patienten mit Therapieversagen auf maximal 2 Wirkstoffklassen zur prophylaktischen Migränebehandlung eingeschlossen (ein fehlendes Ansprechen aufgrund von Unverträglichkeit wurde dabei nicht als Therapieversagen angesehen). In den Atogepant-Studien (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) wurden jedoch Patienten mit 2-4 fehlgeschlagenen Behandlungen mit Migräne-Prophylaktika eingeschlossen. Basierend auf diesen grundsätzlich unterschiedlichen Einschlusskriterien ist nach Auffassung von AbbVie nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der untersuchten Patienten auszugehen. Die Unsicherheit, dass dadurch auch Patienten in der Teilpopulation enthalten waren, die noch nicht der AMNOG-Population B zuzuordnen seien, wurde auch in der Nutzenbewertung von Galcanezumab diskutiert [27].</li> <li>• Zusätzlich ist die Endpunktverfügbarkeit begrenzt. Für Galcanezumab liegen weniger vergleichbare Daten vor als für</li> </ul> |                                                     |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>die Komparatoren Erenumab und Fremanezumab, da bei den Galcanezumab-Studien die Endpunkte HIT-6 und EQ-5D VAS nicht erhoben wurden.</p> <p>Zusammenfassend ist somit die Datenverfügbarkeit zu Galcanezumab sowie die Ähnlichkeit zu den Atogepant-Studien nach Auffassung von AbbVie für einen indirekten Vergleich unzureichend. Einerseits liegen nur Ergebnisse für kleine Teilpopulationen der Zulassungsstudien (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN) mit wenigen Endpunkten vor und andererseits weichen die Einschlusskriterien der Galcanezumab-Studien hinsichtlich des Therapieversagens von denjenigen der Atogepant-Studien ab und für die vergleichbare Studie (CONQUER) standen keine Auswertungen für die relevante AMNOG-Population B zur Verfügung. Daher ist ein indirekter Vergleich mit Galcanezumab insgesamt mit großen Unsicherheiten behaftet, die in dieser Form bei den Komparatoren Erenumab und Fremanezumab nicht gegeben sind. Trotz der in der Nutzenbewertung geäußerten Position, dass auch Galcanezumab im indirekten Vergleich hätte berücksichtigt werden können, wird Galcanezumab weiterhin aus den genannten Gründen insgesamt nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft. Im Rahmen des Dossiers wurde mit den indirekten Vergleichen gegenüber Fremanezumab und Erenumab nach Auffassung von AbbVie die Evidenz umfänglich aufbereitet.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile                                            | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                                               |                             |                                               |                             |         |  |  |  |  |                                                                        |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|---------|--|--|--|--|------------------------------------------------------------------------|
| S. I.60, Tabelle 11, Fußnote b<br><br>S I.61, Zeile 7ff | <p><b>Für die relevante Teilpopulation liegen keine ausreichenden Angaben zur Häufigkeit oder Verteilung fehlender Werte im elektronischen Tagebuch vor</b></p> <p>Das IQWiG kritisiert im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt monatliche Migränetage, dass für alle Studien die Information fehlt, für wie viele Tage ein Wert für das jeweilige 4-Wochen-Fenster vorliegt. In allen Studien konnten jeweils bis zu 14 Tage in einem 28-tägigen Auswertungszeitraum fehlen. Es wird in der Nutzenbewertung ausgeführt, dass ein hoher Anteil an fehlenden Auswertungstagen durch die Übertragung auf das 4-Wochen-Fenster zu einer bedeutsamen Verzerrung führen kann.</p> <p><b>Anmerkung AbbVie:</b></p> <p>Für die Atogepant-Studien wurde diese fehlende Information post hoc berechnet und wird mit der Stellungnahme nachgeliefert (siehe Tabelle 1, [28]).</p> <p>Tabelle 1: Dokumentationstreue für den Endpunkt Migränetage/Monat aus RCT (ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p> <table><tr><th>Studie Intervention</th><th>Zeitraum</th><th>Anzahl Patienten (n)</th><th>Dokumentationstreue<sup>a</sup> (%), MW (SD)</th><th>Dokumentierte Tage, MW (SD)</th></tr><tr><td colspan="5">ADVANCE</td></tr></table> | Studie Intervention                                     | Zeitraum                                      | Anzahl Patienten (n)        | Dokumentationstreue <sup>a</sup> (%), MW (SD) | Dokumentierte Tage, MW (SD) | ADVANCE |  |  |  |  | Die Ausführungen und ergänzenden Angaben werden zur Kenntnis genommen. |
| Studie Intervention                                     | Zeitraum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Anzahl Patienten (n)                                    | Dokumentationstreue <sup>a</sup> (%), MW (SD) | Dokumentierte Tage, MW (SD) |                                               |                             |         |  |  |  |  |                                                                        |
| ADVANCE                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                         |                                               |                             |                                               |                             |         |  |  |  |  |                                                                        |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                               |          |     |              |             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |  |  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----|--------------|-------------|-----------------------------------------------------|--|--|--|
|                 | <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> |          |     |              |             |                                                     |  |  |  |
|                 | Atogepant<br>(N = 26)                                                                                                    | Baseline | 26  | 94,8 (7,90)  | 26,5 (2,21) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 1  | 26  | 91,9 (11,14) | 25,7 (3,12) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 2  | 25  | 89,7 (14,99) | 25,1 (4,20) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 3  | 23  | 92,1 (15,53) | 25,8 (4,35) |                                                     |  |  |  |
|                 | Placebo<br>(N = 17)                                                                                                      | Baseline | 17  | 96,6 (3,89)  | 27,1 (1,09) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 1  | 17  | 97,3 (5,72)  | 27,2 (1,60) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 2  | 17  | 93,3 (11,70) | 26,1 (3,28) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 3  | 17  | 90,8 (16,07) | 25,4 (4,50) |                                                     |  |  |  |
|                 | PROGRESS                                                                                                                 |          |     |              |             |                                                     |  |  |  |
|                 | Atogepant<br>(N = 63)                                                                                                    | Baseline | 63  | 97,9 (4,74)  | 27,4 (1,33) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 1  | 63  | 98,1 (7,02)  | 27,5 (1,97) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 2  | 63  | 95,1 (14,09) | 26,6 (3,94) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 3  | 60  | 96,7 (6,99)  | 27,1 (1,96) |                                                     |  |  |  |
|                 | Placebo<br>(N = 54)                                                                                                      | Baseline | 54  | 97,5 (5,36)  | 27,3 (1,50) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 1  | 54  | 95,7 (8,37)  | 26,8 (2,34) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 2  | 53  | 91,2 (18,93) | 25,5 (5,30) |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Monat 3  | 48  | 92,9 (10,57) | 26,0 (2,96) |                                                     |  |  |  |
|                 | ELEVATE                                                                                                                  |          |     |              |             |                                                     |  |  |  |
|                 |                                                                                                                          | Baseline | 123 | 98,9 (3,00)  | 27,7 (0,84) |                                                     |  |  |  |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |              |             |  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|-------------|--|-----------------------------------------------------|---------|-----|-------------|-------------|---------|-----|--------------|-------------|---------|-----|--------------|-------------|----------------------|----------|-----|-------------|-------------|---------|-----|-------------|-------------|---------|-----|-------------|-------------|---------|-----|--------------|-------------|--|
|                        | <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |              |             |  |                                                     |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |
|                        | <table><tr><td rowspan="3">Atogepant<br/>(N = 123)</td><td>Monat 1</td><td>123</td><td>97,2 (9,52)</td><td>27,2 (2,67)</td></tr><tr><td>Monat 2</td><td>123</td><td>95,2 (13,93)</td><td>26,7 (3,90)</td></tr><tr><td>Monat 3</td><td>116</td><td>95,4 (11,43)</td><td>26,7 (3,20)</td></tr><tr><td rowspan="4">Placebo<br/>(N = 127)</td><td>Baseline</td><td>127</td><td>98,8 (3,72)</td><td>27,7 (1,04)</td></tr><tr><td>Monat 1</td><td>127</td><td>97,7 (7,74)</td><td>27,4 (2,17)</td></tr><tr><td>Monat 2</td><td>126</td><td>96,6 (8,59)</td><td>27,0 (2,40)</td></tr><tr><td>Monat 3</td><td>125</td><td>94,5 (10,51)</td><td>26,4 (2,94)</td></tr></table> <p>a: Anzahl der dokumentierten Tage, anteilmäßig verrechnet auf 28 Tage</p> <p>MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; n = Anzahl Patienten in der Auswertung (mit mind. 1 dokumentierten Tag pro Auswertungszeitraum), N = Anzahl Patienten gesamt</p> <p>In jeder der drei Atogepant-Studien (ADVANCE, ELEVATE, PROGRESS) lag eine sehr hohe Dokumentationstreue vor. Sie beträgt in Monat 3 in jedem der relevanten Studienarme in allen Studien im Mittel über 90 %. Der Anteil fehlender Tage im elektronischen Tagebuch ist entsprechend sehr gering. Die in der Nutzenbewertung beschriebene Unsicherheit bzgl. der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse durch eine an bis zu 14 Tagen fehlende Erhebung, kann anhand der Daten ausgeräumt werden. Aus der Nutzenbewertung lässt sich ableiten, dass erst bei einem hohen</p> |     |              |             |  | Atogepant<br>(N = 123)                              | Monat 1 | 123 | 97,2 (9,52) | 27,2 (2,67) | Monat 2 | 123 | 95,2 (13,93) | 26,7 (3,90) | Monat 3 | 116 | 95,4 (11,43) | 26,7 (3,20) | Placebo<br>(N = 127) | Baseline | 127 | 98,8 (3,72) | 27,7 (1,04) | Monat 1 | 127 | 97,7 (7,74) | 27,4 (2,17) | Monat 2 | 126 | 96,6 (8,59) | 27,0 (2,40) | Monat 3 | 125 | 94,5 (10,51) | 26,4 (2,94) |  |
| Atogepant<br>(N = 123) | Monat 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 123 | 97,2 (9,52)  | 27,2 (2,67) |  |                                                     |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |
|                        | Monat 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 123 | 95,2 (13,93) | 26,7 (3,90) |  |                                                     |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |
|                        | Monat 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 116 | 95,4 (11,43) | 26,7 (3,20) |  |                                                     |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |
| Placebo<br>(N = 127)   | Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 127 | 98,8 (3,72)  | 27,7 (1,04) |  |                                                     |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |
|                        | Monat 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 127 | 97,7 (7,74)  | 27,4 (2,17) |  |                                                     |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |
|                        | Monat 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 126 | 96,6 (8,59)  | 27,0 (2,40) |  |                                                     |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |
|                        | Monat 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 125 | 94,5 (10,51) | 26,4 (2,94) |  |                                                     |         |     |             |             |         |     |              |             |         |     |              |             |                      |          |     |             |             |         |     |             |             |         |     |             |             |         |     |              |             |  |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Anteil von Patienten mit vielen fehlenden Tagen bzw. Einträgen im Patiententagebuch ein hohes Verzerrungspotenzial zu erwarten ist.</p> <p>Die Anzahl der Tage mit fehlenden Tagebucheinträgen wird seitens AbbVie als gering eingeschätzt, sodass nicht von einer wesentlichen Verzerrung ausgegangen wird. Die Ableitung eines niedrigen Verzerrungspotenzials wird, wie im Dossier auch, daher als gerechtfertigt angesehen.</p> <p><b>Verfügbare Informationen zur Häufigkeit fehlender Tage im elektronischen Tagebuch in den Komparatorstudien</b></p> <p>Die in der Nutzenbewertung zu Erenumab erhobene Kritik zur fehlenden Information zur Häufigkeit fehlender Werte im elektronischen Tagebuch hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) im Rahmen seiner Stellungnahme adressiert [29].</p> <p>Der pU führt dort aus, dass in Monat 3 88,6 % aller randomisierten Patienten eine Dokumentationstreue von mindestens 90 % sowie 68,9 % der Patienten eine Dokumentationstreue von 100 % für die monatlichen Migränetage hatten. Auch für die Erenumab-Studie LIBERTY sind damit Daten verfügbar, die die hohe Dokumentationstreue belegen und die Unsicherheit beseitigen, dass die Ergebnisse durch einen hohen Anteil an fehlenden dokumentierten Tagen potenziell hoch verzerrt sind.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile                        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                        | <p>Für Fremanezumab hat der pU diese Unsicherheit nicht im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens adressiert. Hier liegen allerdings Ausführungen im Rahmen der mündlichen Anhörung vor [30]. Auf Nachfrage führt der pU aus, dass hinsichtlich fehlender Einträge im Kopfschmerztagbuch von 2 bzw. 3 % auszugehen sei. Diese qualitativen Ausführungen legen nahe, dass auch hier die Dokumentationstreue entsprechend hoch war und - wie in allen anderen vorgelegten Studien – die Ergebnisse wahrscheinlich nicht maßgeblich durch fehlende Werte verzerrt sind.</p> <p>Zusammenfassend wurde die Unsicherheit, die sich durch die fehlende Information zur Anzahl der Tage ohne Erhebung ergab, zumindest für die Atogepant-Studien und die Erenumab-Studie, beseitigt. Auch für Fremanezumab liegt eine Aussage seitens des pU vor, dass die fehlenden Erhebungstage vernachlässigbar waren.</p> <p>AbbVie sieht daher die Ableitung eines niedrigen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt monatliche Migränetage in allen Studien und eine nachfolgende Durchführung eines indirekten Vergleichs als sachgerecht an.</p> |                                                     |
| S. I.52,<br>Zeile<br>24ff/<br>S. I.54, | <p><b>Ähnlichkeit der Studien für einen indirekten Vergleich</b></p> <p>Das IQWiG stellt eine hinreichende Ähnlichkeit der 5 Studien ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS, LIBERTY und FOCUS fest und sieht die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Zeile<br>9ff    | <p>Brückenkomparator Placebo als grundsätzlich angemessen an [2]. Abweichend von dem Vorgehen im Dossier, betrachtet das IQWiG den indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab und Fremanezumab unter Berücksichtigung aller 5 Studien als Hauptanalyse. Diese gemeinsame Betrachtung der Komparatoren wurde zwar ebenfalls im Dossier dargestellt, eine getrennte Analyse gegenüber Erenumab oder Fremanezumab im Sinne einer größtmöglichen Ähnlichkeit und gemeinsamen Endpunktverfügbarkeit der jeweiligen Studienpools wurde jedoch als sinnvoller erachtet.</p> <p><b>Anmerkung AbbVie:</b></p> <p>AbbVie begrüßt die Bewertung des IQWiG, welche die drei Studien auf der Interventionseite (ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS) und die beiden Studien auf der Komparatorseite (LIBERTY und FOCUS) als hinreichend ähnlich einstuft, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Übereinstimmend mit dem IQWiG hat auch AbbVie Unterschiede in der Patientenpopulation identifiziert, die auf die unterschiedlichen Krankheitsmerkmale zwischen episodischer und chronischer Migräne zurückzuführen sind. Um diese Unterschiede bestmöglich zu adressieren hat AbbVie im Dossier und im Anhang 4-G verschiedene indirekte Vergleiche und damit die gesamte verfügbare Evidenz gegenüber Erenumab und Fremanezumab ausführlich berechnet und dargestellt:</p> |                                                     |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Indirekter Vergleich 1:</b> Atogepant (ELEVATE) vs. Erenumab (LIBERTY) <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Sensitivitätsanalyse:</b> Atogepant (ELEVATE, ADVANCE) vs. Erenumab (LIBERTY)</li> </ul> </li> <li>• <b>Indirekter Vergleich 2:</b> Atogepant (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) vs. Fremanezumab (FOCUS)</li> <li>• <b>Indirekter Vergleich 3:</b> Atogepant (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) vs. Erenumab oder Fremanezumab (LIBERTY, FOCUS)</li> </ul> <p>Die im Dossier primär dargestellten indirekten Vergleiche 1 (einschließlich Sensitivitätsanalyse) und 2 bestätigen dabei beide die im Rahmen der Nutzenbewertung favorisierte Hauptanalyse (indirekter Vergleich 3) und damit, dass Atogepant in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar zu den CGRP-mABs ist, die jeweils gegenüber Placebo (+ BSC) einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigen konnten. Die Vorteile in Bezug auf die Lebensqualität zeigen sich dabei sowohl im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab (indirekter Vergleich 2) als auch in der gepoolten Analyse gegenüber Erenumab und Fremanezumab (indirekter Vergleich 3).</p> <p>Trotz unterschiedlicher Vorgehensweise bei der Bestimmung der jeweiligen Hauptanalysen zwischen dem Dossier und der Nutzenbewertung, ist insgesamt zu begrüßen, dass die Studien im</p> |                                                     |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                    |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                 | Rahmen der Nutzenbewertung als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines indirekten Vergleichs angesehen wurden. In der Gesamtschau zeigen alle im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche ein einheitliches Bild. Atogepant zeigt endpunktübergreifend Effekte in vergleichbarer Größenordnung zu den CGRP-mABS. In Bezug auf die Lebensqualität ist in den indirekten Vergleichen 2 und 3 sogar eine statistisch signifikante Überlegenheit zu sehen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                        |
| S. I.59,<br>3ff | <p><b>Zusätzliche Auswertung der Endpunkte Anzahl der Migränetage/Monat und Reduktion der Migränetage/Monat um <math>\geq 50\%</math> in Monat 3 für die Studie PROGRESS</b></p> <p>In der Nutzenbewertung wurde angemerkt: „<i>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 <math>\geq 50\%</math> 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.</i>“ [2]</p> <p><b>Anmerkung AbbVie:</b></p> <p>Wie oben erläutert hat AbbVie im Dossier zu Atogepant verschiedene indirekte Vergleiche durchgeführt mit dem jeweiligen</p> | Die Ausführungen und ergänzenden Angaben werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Ziel eine größtmögliche Ähnlichkeit bei höchster Endpunktvergleichbarkeit zu erreichen. Im Rahmen des indirekten Vergleichs 2 gegenüber Fremanezumab wurde für die Studie PROGRESS der Endpunkt „Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um <math>\geq 50\%</math>“ gemittelt über 12 Wochen ausgewertet, da dies die in der Fremanezumab-Nutzenbewertung dargestellte Operationalisierung war [31]. Die Auswertung des Endpunktes in Monat 3 wurde im Dossier nicht dargestellt, da mit der „Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um <math>\geq 50\%</math> gemittelt über 12 Wochen“ eine relevante und akzeptierte Operationalisierung zur Verfügung stand, welche in den Atogepant Studien ebenfalls so präspezifiziert war.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden die Endpunkte „Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um <math>\geq 50\%</math> in Monat 3“ sowie die „Anzahl der Migränetage/Monat (Veränderung in Monat 3 gegenüber dem Baselinewert)“, welcher ergänzend in der Atogepant-Nutzenbewertung dargestellt wurde, für die Studie PROGRESS post hoc ausgewertet. Ein indirekter Vergleich wurde für diese Endpunkte gegenüber Erenumab und Fremanezumab durchgeführt (siehe Tabelle 2 und Tabelle 4). Dabei wird zusätzlich auch das Ergebnis des indirekten Vergleichs von Atogepant (ELEVATE/ADVANCE) gegenüber Erenumab (LIBERTY) geliefert (siehe Tabelle 3 und Tabelle 5). Um einen konsistenten Umgang mit fehlenden Werten für den Endpunkt „Reduktion der Anzahl der</p> |                                                     |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile            | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                            | <p>Migränetage/Monat um <math>\geq 50\%</math>“ über alle drei Atogepant-Studien zu gewährleisten, werden die Ergebnisse der ADVANCE ebenfalls unter Anwendung einer Non-Responder Imputation in diesen Analysen berücksichtigt.</p> <p>Die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Studie PROGRESS sind konsistent zu den im Nutzendossier dargestellten Ergebnissen und unterstreichen die vergleichbare Wirksamkeit von Atogepant gegenüber Erenumab oder Fremanezumab sowie die Robustheit der Analysen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                     |
| S. II.23,<br>Zeile<br>10ff | <p><b>Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen</b></p> <p>In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass „die 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).“[2]</p> |                                                     |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                 | <p><b>Anmerkung AbbVie:</b></p> <p>AbbVie folgt den Vorgaben des IQWiG bzgl. der Erläuterung der darzustellenden Studien. Zuvor wurde die im Dossier dargestellte Tabelle, gemäß der zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung bekannten Anforderungen erstellt. Nachfolgend ist die aktualisierte Darstellung der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen aufgeführt (Tabelle 6). Unter Berücksichtigung der Kritik aus der Nutzenbewertung und der mittlerweile veröffentlichten Konkretisierung des G-BA wurde nun die Studie 3101-106-002 eingeschlossen und Doppelungen von Prüfungsteilnehmern ausgeschlossen. Insgesamt hat sich nach der Berücksichtigung der Kriterien der Anteil an Prüfungsteilnehmern an deutschen Prüfstellen auf 4,22 % erhöht.</p> | <p>Die Ausführungen und ergänzenden Angaben werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt &lt; 5 Prozent.</p> <p>Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.</p> |

Tabelle 2: Ergebnisse für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um  $\geq 50$  % in Monat 3 – AMNOG-Population B

| Studie                                                          | Intervention |                                 | Placebo |                                 | Intervention vs. Placebo |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|--------------------------|
|                                                                 | N            | Patienten mit Ansprechen, n (%) | N       | Patienten mit Ansprechen, n (%) |                          |
| Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 % in Monat 3 |              |                                 |         |                                 |                          |
| Atogepant-Studien                                               |              |                                 |         |                                 |                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |            |     |           |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-----|-----------|---------------------------------------|
| ELEVATE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 123 | 67 (54,5)  | 127 | 39 (30,7) | 1,77 [1,30; 2,41]; 0,0002             |
| ADVANCE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 26  | 16 (61,5)  | 17  | 4 (23,5)  | 2,62 [1,05; 6,49]; 0,0275             |
| PROGRESS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 63  | 26 (41,3)  | 54  | 14 (25,9) | 1,59 [0,93; 2,73]; 0,1174             |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |            |     |           | 1,79 [1,38; 2,31]; <0,0001            |
| Komparator-Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |            |     |           |                                       |
| LIBERTY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 86  | 26 (30,2)  | 104 | 14 (13,5) | 2,25 [1,25; 4,03]; 0,005              |
| FOCUS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 387 | 152 (39,3) | 195 | 33 (17)   | 2,32 [1,66; 3,24]; < 0,001            |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |            |     |           | 2,30 [1,72; 3,08]; <0,0001            |
| Indirekter Vergleich: Meta-Analyse (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) vs. Meta-Analyse (LIBERTY, FOCUS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |            |     |           |                                       |
| Indirekter Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |            |     |           | Atogepant vs. Erenumab + Fremanezumab |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |            |     |           | 0,78 [0,53; 1,14]; 0,1971             |
| ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS: RR wurde anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder Imputation ersetzt.<br>LIBERTY/FOCUS: Die Werte sind der Nutzenbewertung zu Atogepant entnommen [2].<br>Meta-Analyse: Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.<br>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.<br>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RR: Relatives Risiko |     |            |     |           |                                       |

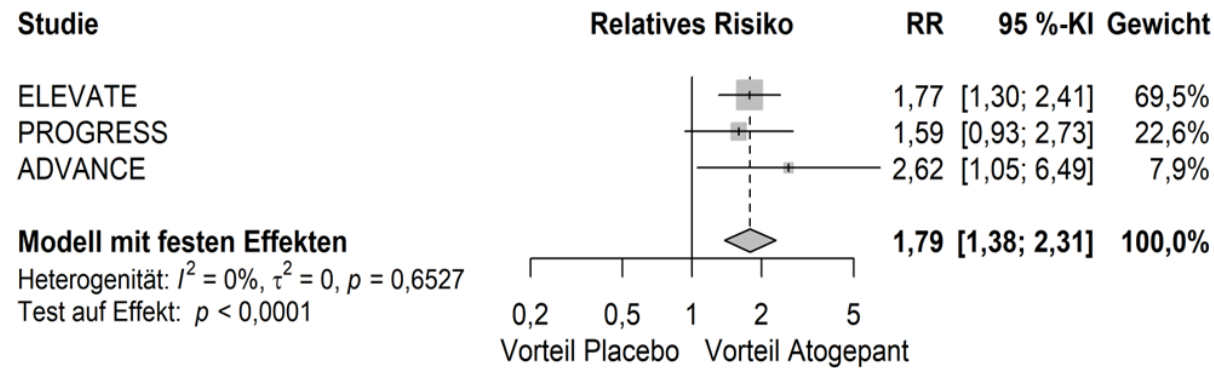


Abbildung 1: Forest-Plot der Meta-Analyse der Atogepant-Studien (ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS) zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  in Monat 3 – AMNOG-Population B

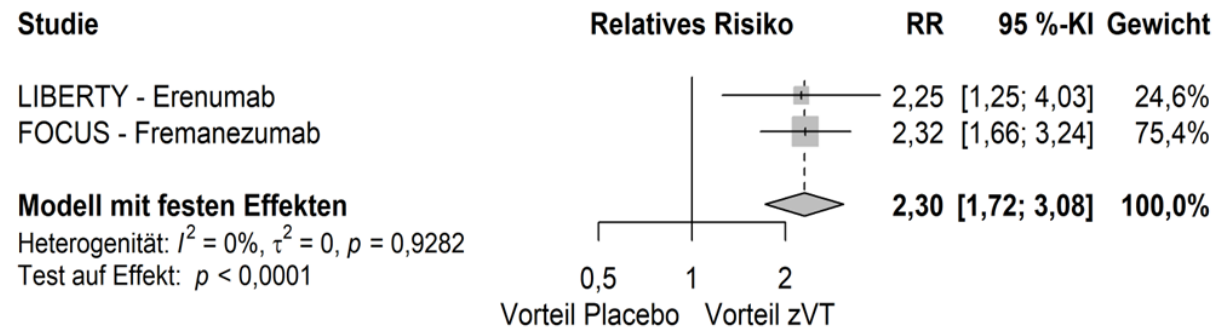


Abbildung 2: Forest-Plot der Meta-Analyse der Komparator-Studien (LIBERTY/FOCUS) zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  in Monat 3 – AMNOG-Population B

Tabelle 3: Sensitivitätsanalyse für die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um  $\geq 50$  % in Monat 3 – AMNOG-Population B

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Intervention |                                 | Placebo |                                 | Intervention vs. Placebo   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N            | Patienten mit Ansprechen, n (%) | N       | Patienten mit Ansprechen, n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert       |
| Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 % in Monat 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |                                 |         |                                 |                            |
| Atogepant-Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |                                 |         |                                 |                            |
| ELEVATE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 123          | 67 (54,5)                       | 127     | 39 (30,7)                       | 1,77 [1,30; 2,41]; 0,0002  |
| ADVANCE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 26           | 16 (61,5)                       | 17      | 4 (23,5)                        | 2,62 [1,05; 6,49]; 0,0275  |
| Meta-Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |                                 |         |                                 | 1,85 [1,38; 2,47]; <0,0001 |
| Erenumab-Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |                                 |         |                                 |                            |
| LIBERTY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 86           | 26 (30,2)                       | 104     | 14 (13,5)                       | 2,25 [1,25; 4,03]; 0,005   |
| Indirekter Vergleich: Meta-Analyse (ELEVATE, ADVANCE) vs. LIBERTY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |                                 |         |                                 |                            |
| Indirekter Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |              |                                 |         |                                 | Atogepant vs. Erenumab     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |                                 |         |                                 | 0,82 [0,43; 1,58]; 0,5527  |
| ELEVATE/ADVANCE: RR wurde anhand einer 2x2-Tabelle berechnet, die zugehörigen 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder Imputation ersetzt.<br>LIBERTY: Die Werte sind der Nutzenbewertung zu Atogepant entnommen [2].<br>Meta-Analyse: Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.<br>Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.<br>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RR: Relatives Risiko |              |                                 |         |                                 |                            |

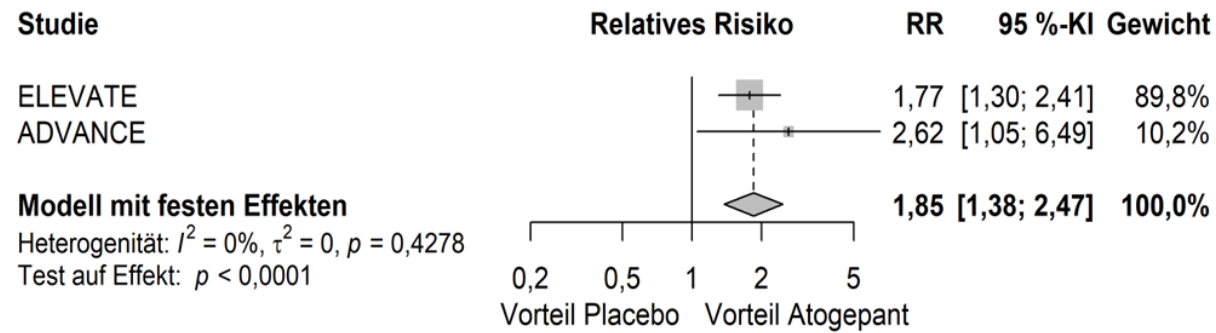


Abbildung 3: Forest-Plot der Meta-Analyse der Atogepant-Studien (ELEVATE/ADVANCE) zur Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um  $\geq 50\%$  in Monat 3– AMNOG-Population B

Tabelle 4: Ergebnisse für die Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in Monat 3 gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

|                                                                                                   | Intervention |                     |                                         | Placebo |                     |                                         | Intervention vs. Placebo              |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------|-----------------------------------------|---------|---------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Studie                                                                                            | N            | MW (SD) zu Baseline | Änderung gegenüber Baseline<br>LSM (SE) | N       | MW (SD) zu Baseline | Änderung gegenüber Baseline<br>LSM (SE) | LSMD [95 %-KI]; p-Wert                |                                      |
| Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in Monat 3 gegenüber dem Baselinewert                   |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                       |                                      |
| Atogepant-Studien                                                                                 |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                       |                                      |
| ELEVATE                                                                                           | 123          | 8,85 (2,350)        | -4,05 (0,402)                           | 127     | 9,46 (2,340)        | -2,25 (0,391)                           | - 1,80 [-2,91; -0,69]; 0,0016         |                                      |
| ADVANCE                                                                                           | 26           | 8,47 (2,496)        | -4,16 (0,896)                           | 17      | 7,93 (2,012)        | -1,05 (1,078)                           | -3,11 [-5,91; -0,31]; 0,0297          |                                      |
| PROGRESS                                                                                          | 63           | 20,53 (5,769)       | -6,76 (0,922)                           | 54      | 19,18 (5,248)       | -5,28 (1,019)                           | -1,48 [-4,11; 1,15]; 0,2692           |                                      |
| Meta-Analyse                                                                                      |              |                     |                                         |         |                     |                                         | -1,91 [-2,87; -0,95]; < 0,0001        |                                      |
| Komparator-Studien                                                                                |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                       |                                      |
| LIBERTY                                                                                           | 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           |                                      |
| FOCUS                                                                                             | 387          | 14,3 (5,4)          | -4,1 (0,3)                              | 195     | 14,2 (5,9)          | -1,0 (0,5)                              | -3,10 [-4,26; -1,94]; < 0,001         |                                      |
| Meta-Analyse                                                                                      |              |                     |                                         |         |                     |                                         | -2,35 [-3,19; -1,51]; < 0,0001        |                                      |
| Indirekter Vergleich: Meta-Analyse (ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS) vs. Meta-Analyse (LIBERTY, FOCUS) |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                       |                                      |
| Indirekter Vergleich                                                                              |              |                     |                                         |         |                     |                                         | Atogepant vs. Erenumab + Fremanezumab |                                      |
|                                                                                                   |              |                     |                                         |         |                     |                                         | LSMD [95 %-KI];<br>p-Wert             | Hedges' g <sup>a)</sup><br>[95 %-KI] |
|                                                                                                   |              |                     |                                         |         |                     |                                         | 0,44 [-0,84; 1,71];<br>0,5028         | 0,06 [-0,11; 0,22]                   |

a: Basierend auf allen Patienten, die in die Berechnung der LSMD eingingen.

Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind im Nutzendossier zu Atogepant Modul 4A Tabelle 4-52 zu finden.

ELEVATE: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat) und die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

ADVANCE: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline als Kovariate, die Behandlungsgruppe und die Visite (Monat) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

PROGRESS: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline als Kovariate, die Behandlungsgruppe, Stratifizierung nach Region, Stratifizierung nach Medikamentenübergebrauch und die Visite (Monat) sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite als kategorielle feste Effekte, sowie die Interaktion aus Baselinewert und Visite als Kovariate verwendet.

LIBERTY/FOCUS: Die Werte sind aus der Nutzenbewertung zu Atogepant entnommen [2].

Meta-Analyse: Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.

Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

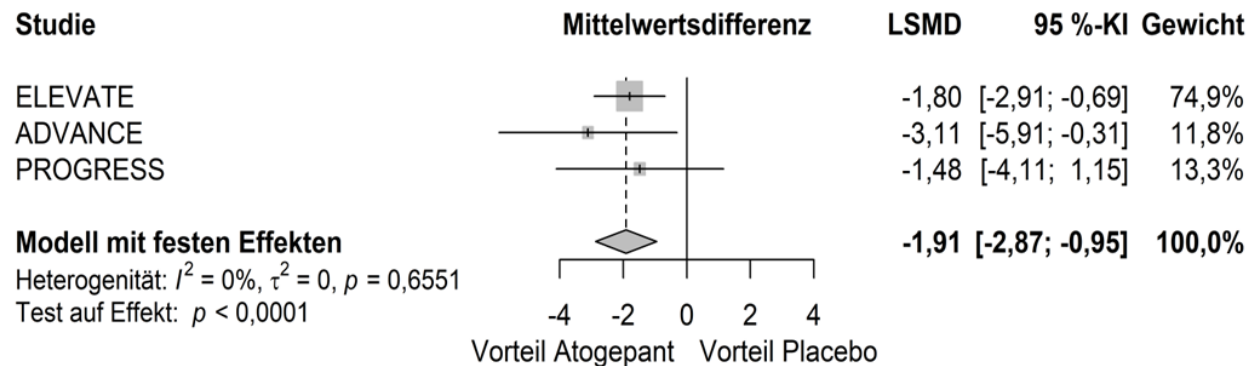


Abbildung 4: Forest-Plot der Meta-Analyse der Atogepant-Studien (ELEVATE/ADVANCE/PROGRESS) für die Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in Monat 3 gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

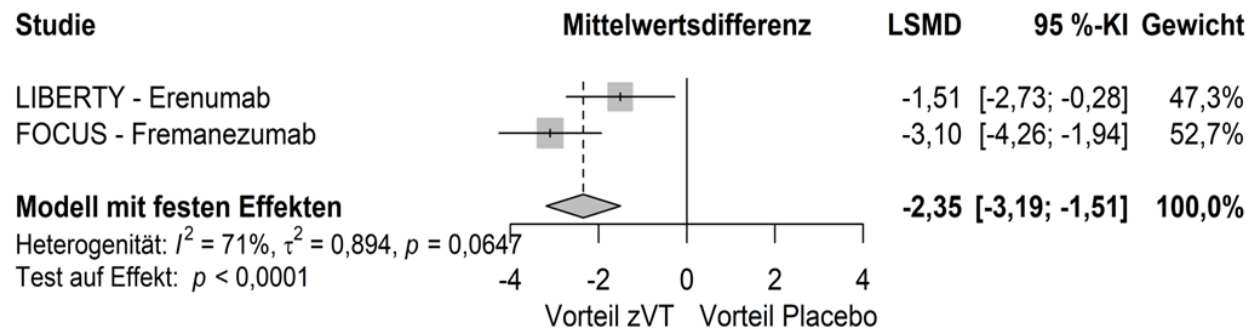


Abbildung 5: Forest-Plot der Meta-Analyse der Komparator-Studien (LIBERTY/FOCUS) für die Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in Monat 3 gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervention |                     |                                         | Placebo |                     |                                         | Intervention vs. Placebo           |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------|-----------------------------------------|---------|---------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | N            | MW (SD) zu Baseline | Änderung gegenüber Baseline<br>LSM (SE) | N       | MW (SD) zu Baseline | Änderung gegenüber Baseline<br>LSM (SE) | LSMD [95 %-KI]; p-Wert             |                                         |
| <b>Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in Monat 3 gegenüber dem Baselinewert</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| <b>Atogepant-Studien</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| ELEVATE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 123          | 8,85 (2,350)        | -4,05 (0,402)                           | 127     | 9,46 (2,340)        | -2,25 (0,391)                           | - 1,80 [-2,91; -0,69]; 0,0016      |                                         |
| ADVANCE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 26           | 8,47 (2,496)        | -4,16 (0,896)                           | 17      | 7,93 (2,012)        | -1,05 (1,078)                           | -3,11 [-5,91; -0,31]; 0,0297       |                                         |
| <b>Meta-Analyse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              |                     |                                         |         |                     |                                         | -1,98 [-3,01; -0,95]; 0,0002       |                                         |
| <b>Erenumab-Studie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| LIBERTY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 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        |                                         |
| <b>Indirekter Vergleich: Meta-Analyse (ELEVATE, ADVANCE) vs. LIBERTY</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| <b>Indirekter Vergleich</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |                     |                                         |         |                     |                                         | <b>Atogepant vs. Erenumab</b>      |                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |                     |                                         |         |                     |                                         | <b>LSMD [95 %-KI]; p-Wert</b>      | <b>Hedges' g<sup>a)</sup> [95 %-KI]</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |                     |                                         |         |                     |                                         | <b>-0,47 [-2,07; 1,13]; 0,5669</b> | <b>-0,08 [-0,34; 1,19]</b>              |
| a: Basierend auf allen Patienten, die in die Berechnung der LSMD eingingen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| Detaillierte Angaben zu den Modellen und Auswertungen sind im Nutzendossier zu Atogepant Modul 4A Tabelle 4-52 zu finden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| ELEVATE: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline als Kovariate, die Behandlungsgruppe, die Visite (Monat) und die Anzahl der fehlgeschlagenen früheren prophylaktischen Behandlungsklassen (2 und > 2) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| ADVANCE: Die Auswertung erfolgte mittels MMRM und wird als LSMD inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Dabei wurden die monatlichen Migränetage zu Baseline als Kovariate, die Behandlungsgruppe und die Visite (Monat) als feste Faktoren sowie Interaktionsterme aus Behandlungsgruppe und Visite und Baselinewert und Visite verwendet. Weiter wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.                                                                                           |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| LIBERTY: Die Werte sind aus der Nutzenbewertung zu Atogepant entnommen [2].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |
| Meta-Analyse: Modell mit festen Effekten mittels Inversen-Varianz-Methode berechnet, die 95 %-KI und p-Werte wurden mit einer Normalverteilungsapproximation berechnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |              |                     |                                         |         |                     |                                         |                                    |                                         |

Indirekter Vergleich: Der indirekte Vergleich wurde nach der Bucher Methode berechnet.  
KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; LSMD: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten;  
SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

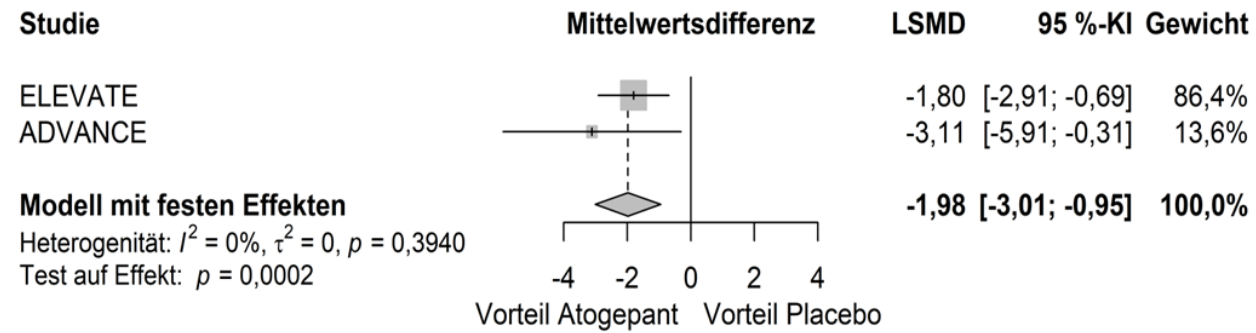


Abbildung 6: Forest-Plot der Meta-Analyse der Atogepant-Studien (ELEVATE/ADVANCE) für die Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung in Monat 3 gegenüber dem Baselinewert – AMNOG-Population B

Tabelle 6: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Nummer | Studientitel            | Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>                                                | Status        | Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV | Zulassungsstudie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug     | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen <sup>b</sup> | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen |
|--------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1      | CGP-MD-01               | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT02848326 [32]</li> <li>WHO ICTRP [33]</li> </ul>                                       | abgeschlossen | –                                     | ja                         | [34, 35] <sup>c</sup> | 834                                                              | 0                                                      |
| 2      | ADVANCE (3101-301-002)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT03777059 [36]</li> <li>WHO ICTRP [37]</li> </ul>                                       | abgeschlossen | –                                     | ja                         | [38, 39] <sup>c</sup> | 910                                                              | 0                                                      |
| 3      | PROGRESS (3101-303-002) | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT03855137 [40]</li> <li>EudraCT: 2018-004337-32 [41]</li> <li>WHO ICTRP [42]</li> </ul> | abgeschlossen | –                                     | ja                         | [43]                  | 778                                                              | 15                                                     |
| 4      | ELEVATE (3101-304-002)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT04740827 [44]</li> <li>EudraCT: 2019-003448-58 [45]</li> <li>WHO ICTRP [46]</li> </ul> | abgeschlossen | –                                     | ja                         | [47]                  | 315                                                              | 36                                                     |
| 5      | 3101-302-002 (Safety)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT03700320 [48]</li> <li>WHO ICTRP [49]</li> </ul>                                       | abgeschlossen | –                                     | ja                         | [50, 51] <sup>c</sup> | 744                                                              | 0                                                      |
| 6      | 3101-306-002            | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT04437433 [52]</li> <li>WHO ICTRP [53]</li> </ul>                                       | abgeschlossen | –                                     | ja                         | [54, 55] <sup>c</sup> | 186, davon 31 Patienten ohne Doppelzählung <sup>d</sup>          | 0                                                      |
| 7      | 3101-106-002            | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT04818515 [56]</li> <li>WHO ICTRP [57]</li> </ul>                                       | abgeschlossen | -                                     | ja                         | [58] <sup>c</sup>     | 31                                                               | 0                                                      |
| 8      | TEMPLE                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT05748483 [59]</li> <li>WHO ICTRP [60]</li> </ul>                                       | laufend       | 02.10.2024/<br>06.11.2024             | nein                       | [61]                  | 545                                                              | 148                                                    |
| 9      | RELEASE                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>CT.gov: NCT05861427 [62]</li> </ul>                                                               | laufend       | 13.07.2024/<br>10.08.2024             | nein                       | [64, 65] <sup>c</sup> | 524                                                              | 0                                                      |



## Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): Aquipta® 10 mg/60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 05/2025 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Atogepant (Migräneprophylaxe) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8529/2025-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atogepant\\_D-1158.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8529/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atogepant_D-1158.pdf).
3. Diener H.-C., Förderreuther S., Kropp P. (2022): 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. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/0\\_030057\\_LL\\_Migra%CC%88ne\\_2024\\_V6.3\\_1717579084651.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/0_030057_LL_Migra%CC%88ne_2024_V6.3_1717579084651.pdf).
4. Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, et al. (2012): Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache; 52(1):3–17.
5. Moriarty M, Mallick-Searle T (2016): Diagnosis and treatment for chronic migraine. Nurse Pract; 41(6):18–32.
6. Gawde P, Shah H, Patel H, Bharathi KS, Patel N, Sethi Y, et al. (2023): Revisiting Migraine: The Evolving Pathophysiology and the Expanding Management Armamentarium. Cureus; 15(2):e34553.
7. Techniker Krankenkasse (TK) (2020): Kopfschmerzreport 2020 – Prävalenz, Pillen und Perspektiven. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2088842/66767380cf7cce49b345b06baa704019/kopf%20schmerzreport-2020-data.pdf>.
8. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. (2013): Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). Headache; 53(4):644–55.
9. Burstein R, Nosedá R, Borsook D (2015): Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci; 35(17):6619–29.
10. Ford JH, Jackson J, Milligan G, Cotton S, Ahl J, Aurora SK (2017): A Real-World Analysis of Migraine: A Cross-Sectional Study of Disease Burden and Treatment Patterns. Headache; 57(10):1532–44.
11. H. Lundbeck A/S (2022): VYEPTI 100/300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 09/2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Eli Lilly Nederland B.V. (2018): Emgality® 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 09/2023 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Novartis Europharm Limited (2018): Aimovig® 70 mg / – 140 mg Injektionslösung Fertigspritze und Fertigpen; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Raffaelli B, Reuter U (2018): The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. Neurotherapeutics; 15(2):324–35.
15. TEVA GmbH (2019): AJOVY 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen; Fachinformation. Stand: 08/2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

16. Seo J, Smith CA, Thomas C, Tervonen T, Hareendran A, Ford JH, et al. (2022): Patient Perspectives and Experiences of Preventive Treatments and Self-Injectable Devices for Migraine: A Focus Group Study. *Patient*; 15(1):93–108.
17. Mitsikostas DD, Belesioti I, Arvaniti C, Mitropoulou E, Deligianni C, Kasioti E, et al. (2017): Patients' preferences for headache acute and preventive treatment. *J Headache Pain*; 18(1):102.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2020): Galcanezumab for preventing migraine. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta659/resources/galcanezumab-for-preventing-migraine-pdf-82609207053253>.
19. Bentivegna E, Galastri S, Onan D, Martelletti P (2024): Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *Advances in Therapy*; 41(1):1–13.
20. Takeshima T, Yuasa A, Lloyd YM, Watanabe LP, Kamei K, Terasawa A, et al. (2024): A Discrete-Choice Experiment Assessing the Patient Preferences and Real-World Experiences of Patients with Migraine in Japan. *Neurology and Therapy*; 13(6):1661–83.
21. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. (2020): Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*; 19(9):727–37.
22. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, Fofi L, Vernieri F (2022): Gepants—a long way to cure: a narrative review. *Neurological Sciences*; 43(9):5697–708.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07\\_AM-RL-XII\\_Fremanezumab\\_D-460\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf).
25. Eli Lilly and Company (2020): A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine (CONQUER). [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03559257?term=CONQUER&intr=galcanezumab&checkSpell=&rank=1&tab=results>.
26. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. (2020): Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*; 19(10):814–25.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Galcanezumab\\_D-445.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Galcanezumab_D-445.pdf).
28. Abbvie Inc. (2025): Compliance Analysen: ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Erenumab.

- [Zugriff: 11.09.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6002/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6002/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_ZD.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Fremanezumab. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-462/2019-09-24\\_Wortprotokoll\\_Fremanezumab\\_D-460.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-462/2019-09-24_Wortprotokoll_Fremanezumab_D-460.pdf).
  31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Fremanezumab (Migräne) – Addendum zum Auftrag A19-44. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3191/2019-11-07\\_Addendum-IQWiG\\_Fremanezumab\\_D-460.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3191/2019-11-07_Addendum-IQWiG_Fremanezumab_D-460.pdf).
  32. Allergan Inc. (2018): Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral Atogepant (AGN-241689) in Episodic Migraine Prevention - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02848326>.
  33. Allergan Inc. (2016): Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral Atogepant (AGN-241689) in Episodic Migraine Prevention (CGP-MD-01) - ICTPR. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848326>.
  34. Allergan Inc. (2019): SAS-Output CGP-MD-01.
  35. Allergan Inc. (2019): A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Multiple Dosing Regimens Of Oral AGN-241689 In Episodic Migraine Prevention - Investigators and Study Administrative Structure.
  36. Allergan Inc. (2021): 12-Week Placebo-controlled Study of Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine in Participants With Episodic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777059>.
  37. Allergan Inc. (2020): To Evaluate the Safety and Tolerability of Atogepant 10mg, 30 mg and 60 mg Once a Day for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777059>.
  38. Allergan Inc. (2020): 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) - Investigational Plan.
  39. Allergan Inc. (2020): SAS-Output ADVANCE.
  40. Allergan Inc. (2023): Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137>.
  41. Allergan Limited (2023): 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) - EudraCT. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004337-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004337-32).
  42. Allergan Inc. (2022): Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03855137>.
  43. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output PROGRESS.

44. Allergan Inc. (2023): Atogepant for Prophylaxis of Migraine in Participants Who Failed Previous Oral Prophylactic Treatments. (ELEVATE) - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740827>.
45. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): 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) -EudraCT. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003448-58/results>.
46. Allergan Inc. (2023): Atogepant for Prophylaxis of Migraine in Participants Who Failed Previous Oral Prophylactic Treatments. (ELEVATE) - ICTRP. [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04740827>.
47. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output ELEVATE.
48. Allergan Inc. (2021): Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With Atogepant 60 mg Daily for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03700320?term=NCT03700320&rank=1>.
49. Allergan Inc. (2020): To Evaluate the Safety and Tolerability of Treatment With Atogepant 60 mg Daily for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03700320>.
50. Allergan Inc. (2020): A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine - Investigational Plan.
51. Allergan Inc. (2020): SAS-Output 3101-302-002.
52. AbbVie Inc. (2024): A Study Evaluating Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants With Chronic or Episodic Migraine - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437433?term=NCT04437433&rank=1>.
53. Allergan Inc. (2023): A study evaluating oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants with Chronic or Episodic Migraine - ICTRP. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225228>.
54. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output 3101-306-002.
55. AbbVie Inc. (2024): A Phase 3, Multicenter, Open-Label 52-Week Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants With Chronic or Episodic Migraine - CSR.
56. AbbVie Inc. (2021): A Phase 1b, Open-label, Fixed-sequence, Safety, Tolerability and Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Ubrogapant in Participants With a History of Migraine - Clinicaltrials.gov Stand des Eintrags: 16.06.2022. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04818515?term=3101-106-002&rank=1>
57. AbbVie Inc. (2021): A Phase 1b, Open-label, Fixed-sequence, Safety, Tolerability and Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Ubrogapant in Participants With a History of Migraine - WHO ICTRP Stand des Eintrags: 27.06.2022. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04818515>
58. Allergan Pharmaceuticals International Limited (2021): A Phase 1b, Open-label, Fixed-sequence, Safety Tolerability and Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Ubrogapant in Participants with a History of Migraine - Clinical Study Report.

59. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Comparative Study of Oral Atogepant Versus Oral Topiramate to Assess Adverse Events in Adult Participants With Migraine (ATO-TOPIRAMATE) - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748483?term=NCT05748483&rank=1>.
60. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Comparative Study of Oral Atogepant Versus Oral Topiramate to Assess Adverse Events in Adult Participants With Migraine ATO-TOPIRAMATE - ICTPR. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748483>.
61. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output TEMPLE.
62. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Study of Oral Atogepant Tablets to Assess Change in Disease Activity in Adult Japanese Participants With Episodic Migraine (RELEASE) - Clinicaltrials.gov. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05861427?term=NCT05861427&rank=1>.
63. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): Study of Oral Atogepant Tablets to Assess Change in Disease Activity in Adult Japanese Participants With Episodic Migraine Release (RELEASE) - ICTPR. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05861427>.
64. AbbVie Inc. (2024): A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study With An Active Treatment Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Subjects With Episodic Migraine - Synopsis.
65. AbbVie Inc. (2025): SAS-Output RELEASE.

## 5.2 Stellungnahme: Lundbeck GmbH

|                   |                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| Datum             | 10. Juni 2025                                             |
| Stellungnahme zu  | Atogepant / Aquipta®<br>Vorgangsnummer: 2025-03-01-D-1158 |
| Stellungnahme von | Lundbeck GmbH<br>Ericusspitze 2<br>20457 Hamburg          |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Einleitung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Juni 2025 das Verfahren zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Atogepant (Migräne-Prophylaxe) eröffnet. Mit der Eröffnung des Stellungnahmeverfahrens wurden folgende Unterlagen veröffentlicht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Module 1 – 4)</li><li>▪ Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</li><li>▪ Dossierbewertung des IQWiG</li></ul> <p>Lundbeck nimmt fristgerecht zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Topiramat ist nicht mehr zweckmäßige Vergleichstherapie (zVt)</li><li>2. Der Headache Impact Test (HIT-6) ist weiterhin der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen</li><li>3. Eptinezumab sollte als zVt für Patienten-Teilpopulation B) aufgenommen werden<br/>(Patienten-Teilpopulation B): nicht geeignet für konventionelle Migräneprophylaxe)</li></ol> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>1. Topiramat ist nicht mehr zweckmäßige Vergleichstherapie (zVt)</p> <p>Der G-BA hat in den bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Wirkstoffe Eptinezumab [1], Galcanezumab [2], Fremanezumab [3] sowie Erenumab [4], erstes Verfahren) jeweils eine Patienten-Teilpopulation bestimmt, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) und Valproinsäure (Valproinsäure nicht im Verfahren zur Nutzenbewertung von Eptinezumab).</p> <p>Daten aus klinischen Studien wurden für diese Teilpopulation vom G-BA als geeignet bewertet, wenn Patientinnen und Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien bzw. Wirkstoffklassen nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin (s. Tabelle 1) [5, 6, 7, 8].</p> <p>Gemäß den Angaben des pU [9] sowie des IQWiG [10] hat der G-BA im aktuellen Verfahren zur Nutzenbewertung von Atogepant (Vorgangsnummer: 2025-03-01-D-1158) ebenfalls eine Patienten-Teilpopulation definiert, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) (hier Teilpopulation B)). Entgegen den bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung im</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Indikationsgebiet hat der G-BA den Wirkstoff Topiramat nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und in der Auflistung der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen nicht mehr erwähnt.</p> <p>Der pU hat im Dossier Studiendaten von Patientinnen und Patienten vorgelegt, die zuvor auf mindestens 2 medikamentöse konventionelle Therapien bzw. Wirkstoffklassen nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben; als fehlgeschlagener Behandlungsversuch wurden auch Therapieversuche mit Topiramat gewertet [9]. Das IQWiG hat dieses Vorgehen unter Einbezug von Topiramat – sowohl bei den Daten der Studien des pU als auch bei den Daten der Studien der berücksichtigten zVten – als geeignet bewertet [10; Seiten I.35 – I.44].</p> <p>Aus Sicht von Lundbeck sollen fehlgeschlagene Behandlungsversuche mit Topiramat weiterhin vom G-BA als geeignet bewertet werden, um mindestens 2 gescheiterte Therapieversuche mit konventionellen Therapien zu belegen.</p> <p>Tabelle 1: Anforderungen an klinische Studien, dass Daten zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind, wenn eingeschlossene Patientinnen und Patienten auf ≥ 2 Wirkstoffe nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben</p> |                |                                                                                                  |                                                     |
| Wirkstoff                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Teilpopulation | Anforderungen an klinische Studien zur Mindestanzahl ≥ 2 erfolgloser vorheriger Therapieversuche |                                                     |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Eptinezumab<br>[1, 5]<br>(Vorgangsnummer: 2022-09-01-D-861)  | Teilpopulation B)<br>Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen | Wirkstoffe/Wirkstoffklassen : Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat |                                                     |
| Galcanezumab<br>[2, 6]<br>(Vorgangsnummer: 2019-04-01-D-445) | Teilpopulation C)<br>Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol,                                                                                                                                                                             | Wirkstoffe/Wirkstoffklassen : Metoprolol / Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Topiramat |                                                     |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                        | Propranolol,<br>Flunarizin,<br>Topiramat,<br>Amitriptylin,<br>Valproinsäure,<br>Clostridium<br>botulinum Toxin Typ<br>A) ansprechen, für<br>diese nicht geeignet<br>sind oder diese nicht<br>vertragen.                                                                                                               |                                                                                                      |                                                     |
| Fremanezuma<br>b [3, 7]<br>(Vorgangsnum-<br>mer: 2019-05-<br>15-D-460) | Teilpopulation C)<br>Erwachsene<br>Patienten, die auf<br>keine der genannten<br>medikamentösen<br>Therapien /<br>Wirkstoffklassen<br>(Metoprolol,<br>Propranolol,<br>Flunarizin,<br>Topiramat,<br>Amitriptylin,<br>Valproinsäure,<br>Clostridium<br>botulinum Toxin Typ<br>A) ansprechen, für<br>diese nicht geeignet | Wirkstoffe/Wirkstoffklassen<br>: Metoprolol / Propranolol,<br>Flunarizin, Amitriptylin,<br>Topiramat |                                                     |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                                           | sind oder diese nicht<br>vertragen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                      |                                                     |
| Erenumab<br>[4, 8], erstes<br>Verfahren<br>(Vorgangsnum-<br>mer: 2018-11-<br>01-D-407)                    | Teilpopulation C)<br>Erwachsene<br>Patienten, die auf<br>keine der genannten<br>medikamentösen<br>Therapien/<br>Wirkstoffklassen<br>(Metoprolol,<br>Propranolol,<br>Flunarizin,<br>Topiramat,<br>Amitriptylin,<br>Valproinsäure,<br>Clostridium<br>botulinum Toxin Typ<br>A) ansprechen, für<br>diese nicht geeignet<br>sind oder diese nicht<br>vertragen | Wirkstoffe/Wirkstoffklassen<br>: Metoprolol / Propranolol,<br>Flunarizin, Amitriptylin,<br>Topiramat |                                                     |
| 2. Der Headache Impact Test (HIT-6) ist weiterhin der gesundheits-<br>bezogenen Lebensqualität zuzuordnen |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                      | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Der Headache Impact Test (HIT-6) erfasst die Beeinträchtigung durch Kopfschmerz und ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der G-BA hat den HIT-6 in den bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Eptinezumab [1], Fremanezumab [3] sowie Erenumab [4, 11] als Endpunkt der Domäne „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet.</p> <p>Das IQWiG hat in der Dossierbewertung zu Atogepant [10] den HIT-6 entgegen den o.g. G-BA Beschlüssen erneut unter der Domäne „Morbidität“ aufgeführt.</p> <p>Der G-BA sollte den HIT-6 weiterhin der Domäne „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zuordnen.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>3. Eptinezumab sollte als zVt für Patienten-Teilpopulation B) aufgenommen werden</p> <p>A. (Patienten-Teilpopulation B): nicht geeignet für konventionelle Migräneprophylaxe)</p> <p>Gemäß den Angaben des pU [9] sowie des IQWiG [10] hat der G-BA im aktuellen Verfahren zur Nutzenbewertung von Atogepant für die Patienten-Teilpopulation B), für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt (d.h. die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Metoprolol,</p>                                                                                   | <p><u>Patientenpopulation b): Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</u></p> <p><b>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Bislang wurden für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen,</p> |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A)) als zweckmäßige Vergleichstherapien die Wirkstoffe Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab bestimmt. Aus den Angaben des pU [9] geht hervor, dass das jüngste Beratungsgespräch mit dem G-BA am 17. April 2024 stattgefunden hat.</p> <p>Der G-BA hat für die o.g. Patienten-Teilpopulation im Beschluss zur AMNOG Bewertung von Eptinezumab [1] bestätigt, dass der Nutzen von Eptinezumab vergleichbar dem Nutzen von Fremanezumab ist. Da Fremanezumab als Komparator stellvertretend für die Wirkstoffe Fremanezumab oder Erenumab oder Galcanezumab ausgewählt werden konnte, ist das Bewertungsergebnis von Eptinezumab auf alle drei Komparatoren übertragbar. Diese Gleichwertigkeit im Nutzen ggü. den drei Komparatoren hat der G-BA bereits in der mündlichen Anhörung zu Eptinezumab anerkannt [12]. Auch die DGN / DMKG hat in ihrer Stellungnahme zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V [13] die Gleichwertigkeit der vier aCGRP bestätigt: <i>„Die 4 monoklonalen Antikörper gegen CGRP bzw. CGRP-Rezeptor sind bezüglich ihrer wissenschaftlichen Evidenz als gleichwertig anzusehen.“</i></p> <p>Der G-BA sollte daher die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten-Teilpopulation B) um Eptinezumab ergänzen.</p> | <p>für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, die CGRP(-Rezeptor)-Antikörper Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V mit Beschluss vom 16. Februar 2023 zeigte sich der Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.</p> <p>Gemäß der vorliegenden Evidenz einschließlich der Leitlinienempfehlungen und unter Berücksichtigung der Ausführungen in den schriftlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität weisen hingegen alle in Deutschland zugelassenen CGRP(-Rezeptor)-Antikörper einen vergleichbaren Stellenwert als Migräneprophylaxe für die Patientengruppe b auf und stellen den Therapiestandard für diese Patientenpopulation dar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Eptinezumab für die Patientenpopulation b als gleichermaßen zweckmäßig gegenüber den sonstigen CGRP(-Rezeptor)-Antikörpern zu betrachten.</p> <p>Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden für Patientengruppe b Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023: 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)  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Eptinezumab\\_D-861\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Galcanezumab\\_D-445\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07\\_AM-RL-XII\\_Fremanezumab\\_D-460\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf)
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023: 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)  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9273/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Eptinezumab\\_D-861\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9273/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_TrG.pdf)
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Galcanezumab\\_D-445\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf)
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07\\_AM-RL-XII\\_Fremanezumab\\_D-460\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf)
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_TrG.pdf)

9. AbbVie, 2025: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; AbbVie GmbH; Atogepant (Aquipta®); Modul 3A; Migräne-Prophylaxe  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8526/2025\\_02\\_26\\_Modul3A\\_Atogepant.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8526/2025_02_26_Modul3A_Atogepant.pdf)
10. IQWiG, 2025: Dossierbewertung; IQWiG-Berichte – Nr. 2021; Atogepant (Migräneprophylaxe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8529/2025-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atogepant\\_D-1158.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8529/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atogepant_D-1158.pdf)
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Migräne-Prophylaxe))  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-669\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5066/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_BAnz.pdf)
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023: [Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Eptinezumab \(D-861\)](#)  
[https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-872/2023-01-09\\_Wortprotokoll\\_Eptinezumab\\_D-861.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-872/2023-01-09_Wortprotokoll_Eptinezumab_D-861.pdf)
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024: Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2024-B-024 Atogepant; Stand: April 2024  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8531/2025-03-01\\_Informationen-zVT\\_Atogepant\\_D-1158.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8531/2025-03-01_Informationen-zVT_Atogepant_D-1158.pdf)

### 5.3 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

|                   |                               |
|-------------------|-------------------------------|
| Datum             | 11.Juni.2025                  |
| Stellungnahme zu  | Atogepant (Aquipta®)          |
| Stellungnahme von | <i>Lilly Deutschland GmbH</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Das IQWiG hat am 02.06.2025 seine Nutzenbewertung zum Wirkstoff Atogepant (Aquipta®) in der Indikation „...zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.“[1] auf der Website des G-BA veröffentlicht. Eli Lilly and Company forscht zu vergleichbaren Wirkstoffen und daher nimmt die Lilly Deutschland GmbH im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung. |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                 | <p>Anmerkung: Das IQWiG schreibt auf Seite I.8 der Nutzenbewertung: „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. [...] 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.“ [2]</p> <p>Der pU zeigt mit einem indirekten Vergleich mittels des Brückenkomparators Placebo die Nicht-unterlegenheit von Atogepant gegenüber der zVT. Ohne auf die methodischen Besonderheiten des Verfahrens Atogepant einzugehen ist gerade in Indikationen bei denen international kein einheitlicher Behandlungsstandard identifiziert werden kann oder eine sehr</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>diverse Behandlungslandschaft vorliegt, der indirekte Vergleich ein wichtiges Instrument, um den Zusatznutzen gegenüber verschiedenen Vergleichstherapien einzuordnen. Die Anerkennung des Vorgehens des pU durch das IQWiG ist daher ein positives Signal, das wir ausdrücklich begrüßen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:<br/>Keine, das Vorgehen des IQWiG ist sachgerecht.</p> |                                                     |
|                 | <p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                     |

## Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Atogepant; verfügbar unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) : [AQUIPTA® 10 mg/60 mg Tabletten](#); Stand: November 2024; Website aufgerufen am 20.06.2025
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atogepant (Migräneprophylaxe); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 20.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-38>.

#### 5.4 Stellungnahme: TEVA GmbH

|                   |                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 18.06.2025                                                                                                                                                                                           |
| Stellungnahme zu  | Atogepant/Aquipta®<br>zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit<br>mindestens 4 Migränetagen pro Monat<br>Vorgangsnummer: 2025-03-01-D-1158<br>IQWiG-Bericht Nr.2021 Version 1.0 vom 28.05.2025 |
| Stellungnahme von | <i>TEVA GmbH</i><br><i>Graf-Arco-Str.3</i><br><i>D-89079 Ulm</i>                                                                                                                                     |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 02.06.2025 wurde die IQWiG-Bewertung zu Atogepant veröffentlicht. Atogepant ist indiziert zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migränetage pro Monat haben [1].</p> <p>Migräne stellt eine multifaktorielle, stark beeinträchtigende, neurologische Erkrankung dar, die durch immer wiederkehrende Attacken gekennzeichnet ist [2]. Anhand der Häufigkeit der Attacken unterscheidet man zwischen episodischer Migräne (EM) und chronischer Migräne (CM). Beide Formen haben eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität, des alltäglichen Lebens und der Arbeitsfähigkeit gemeinsam, die zu erheblichen Einschränkungen der Patienten führen. Die Indikation einer medikamentösen Prophylaxe ergibt sich aus besonderem Leidensdruck, Einschränkungen der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs sowie weiteren Kriterien. Die Migräne-Prophylaxe zielt darauf ab, die Anzahl der Migräneattacken sowie die Dauer und die Intensität zu reduzieren [2]. Als konventionelle Migräne-Prophylaxe kommen gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A oder der monoklonale Antikörper (mAK) Erenumab infrage (Teilpopulation a) [3]. Topiramat, das zu den Antikonvulsiva zählt, hat aufgrund der Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA) und des Bundesinstituts für Arzneimittel (BfArM) keinen klinischen Stellenwert mehr [4, 5]. Entsprechend stuft der G-BA Topiramat in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht mehr als zweckmäßig ein. Für</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: TEVA GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Patienten, die auf die zuvor aufgeführten Therapien/Wirkstoffklassen nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, kommen die mAK Fremanezumab, Erenumab oder Galcanezumab infrage (Teilpopulation b).</p> <p>Die TEVA GmbH (im Folgenden als TEVA bezeichnet) äußert sich zur IQWiG-Bewertung von Atogepant, da sie mit der eigenen Substanz Fremanezumab aus dem gleichen Anwendungsgebiet mittelbar betroffen ist. Am 07.11.2019 attestierte der G-BA Fremanezumab gegenüber der zVT einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen hinsichtlich der Reduktion der Migränetage und der Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme nimmt TEVA zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Indirekter Vergleich</li><li>• Anzahl der Patienten in der Teilpopulation b</li></ul> |                                                     |
| <p><b>1. Indirekter Vergleich</b></p> <p>Zum indirekten Vergleich äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Unterschiede zwischen den Studien zeigen sich jedoch im Migränetyp der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und den damit verbundenen Merkmalen. [...] Die mittlere Anzahl der Migränetage pro Monat unterscheidet sich zwischen den Studien ebenfalls einhergehend mit dem zugrundeliegenden Migränetyp [...]. Vergleichbare Unterschiede liegen ebenso für die Anzahl der Kopfschmerztag zu Studienbeginn vor. Ein deutlicher Unterschied, der ebenso mit dem</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Migränetyp einhergeht, liegt im Anteil von Patientinnen und Patienten mit Medikamentenübergebrauch vor [...].“</p> <p>„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.“</p> <p><b>Anmerkung TEVA:</b></p> <p><b><i>Die zentrale Voraussetzung – die Ähnlichkeit der Studien – für die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs ist nicht gegeben</i></b></p> <p>Das Grundelement zur Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit des Studiendesigns, der Studienpopulation und des Brückenkomparators. Die Studien auf Interventionsseite (ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS) sowie auf Vergleichsseite (LIBERTY und FOCUS) weisen zwar ein ähnliches Studiendesign auf, unterscheiden sich aber signifikant in den zugrunde liegenden Krankheitscharakteristika.</p> <p>So zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Migränetypen (EM vs. CM) und den damit verbundenen Merkmalen [3, 6]. Während in die Studien ELEVATE, ADVANCE und LIBERTY ausschließlich Patienten mit EM eingeschlossen waren, umfasste die Studie FOCUS Patienten mit EM (38,6 %) und CM (61,4 %). In die Studie PROGRESS wurden dagegen ausschließlich Patienten mit CM eingeschlossen. Auch wenn eine EM in eine CM übergehen kann und umgekehrt, unterscheiden sich die Krankheitsbilder grundlegend. Bei CM sind nicht nur die Anzahl der Migränetage pro Monat höher, sondern auch die Kopfschmerzen und die begleitenden Symptome stärker ausgeprägt. Demzufolge weisen Patienten mit CM eine deutlich höhere Krankheitslast als Patienten mit</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>zum indirekten Vergleich:</i></p> <p>Den vorgelegten Studien ELEVATE, ADVANCE, PROGRESS, LIBERTY und FOCUS liegt ein ähnliches Studiendesign zugrunde. Die Patientenpopulationen der Studien weisen Unterschiede in Bezug auf das zugrunde liegende Krankheitscharakteristikum Migränetyp (episodische bzw. chronische Migräne) und damit assoziierte Merkmale (z.B. in Bezug die monatlichen Migränetage zu Baseline sowie hinsichtlich des Patientenanteils mit Medikamentenübergebrauch) auf.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: TEVA GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>EM auf und sind in ihrer Lebensqualität und dem Alltag stärker eingeschränkt.</p> <p>Hiermit übereinstimmend liegen sowohl bei der Anzahl der Migränetage pro Monat als auch bei der Anzahl der Kopfschmerztage zu Studienbeginn und beim Anteil der Patienten mit Medikamentenübergebrauch relevante Unterschiede zwischen den Studien vor [6]. Während eine Teilnahme von Patienten mit Medikamentenübergebrauch an den Studien PROGRESS und FOCUS möglich war, wurden diese Patienten aus den Studien ELEVATE, ADVANCE und LIBERTY grundsätzlich ausgeschlossen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass die Patienten in den Studien PROGRESS und FOCUS schwerer erkrankt waren als die Patienten in den Studien ELEVATE, ADVANCE und LIBERTY, sodass eine ausreichende Vergleichbarkeit der Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht gegeben ist.</p> <p>Unabhängig von der mangelnden Vergleichbarkeit zeigt sich zudem bei keinem der Endpunkte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Atogepant.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Aufgrund der deutlichen Unterschiede in den Krankheitscharakteristika ist die zentrale Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Dementsprechend lassen sich anhand des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs keine Aussagen zum Zusatznutzen von Atogepant gegenüber Erenumab und Fremanezumab treffen.</p> |                                                     |
| <b>2. Anzahl der Patienten in der Teilpopulation b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Zur Anzahl der Patienten in der Teilpopulation b äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„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 – auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, für die die Wirkstoffe [...] 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.“</p> <p><b>Anmerkung TEVA:</b></p> <p><b><i>Die Anzahl an Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen, wurde in den bisherigen G-BA-Beschlüssen deutlich unterschätzt</i></b></p> <p>Die größte Unsicherheit bei der Quantifizierung der Zielpopulation bestand in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet darin, die Patienten den Teilpopulationen a (Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen) bzw. b (ehemals c: Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen) zuzuordnen. Aufgrund dessen beauftragte der G-BA das IQWiG damit, die durchgeführten Analysen und Ergebnisse zu überprüfen, um eine einheitliche und möglichst plausible Schätzung zu ermöglichen [7]. Als Konsequenz dieser Analyse wurde die Größe der Zielpopulation angepasst und in den G-BA-Beschlüssen veröffentlicht (Teilpopulation b (ehemals c): 14.000 – 15.000 GKV-Patienten) [8-10].</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p><u>Patientenpopulation b): Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</u></p> <p>circa 34 600 – 39 500 Patientinnen und Patienten</p> <p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Angaben zugrunde gelegt.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Aufgrund der zugrunde liegenden Operationalisierung ist davon auszugehen, dass die Größe der Teilpopulation b deutlich unterschätzt ist. So wurden der Teilpopulation b ausschließlich Patienten zugeordnet, die ein fünftes Migräne-Prophylaktikum abbrechen oder ein sechstes erhielten. Im klinischen Alltag ist es jedoch als sehr unwahrscheinlich anzusehen, dass Patienten alle zugelassenen Migräne-Prophylaktika verordnet werden. Sowohl das IQWiG als auch der G-BA wiesen auf die Unsicherheiten und eine mögliche Unterschätzung hin.</p> <p>Um diese und andere Unsicherheiten zu adressieren, hat der pharmazeutische Unternehmer für die Herleitung der Größe der Zielpopulation neben den Angaben aus den bisherigen G-BA-Beschlüssen zusätzlich eine von ihm beauftragte Kassendatenanalyse herangezogen, die eine plausiblere Schätzung der Größe der Teilpopulation b ermöglicht. So wurden nun u. a. auch Patienten in der Teilpopulation b berücksichtigt, für die die konventionellen Migräne-Prophylaktika nicht geeignet sind. Die daraus resultierende Größe der gesamten Zielpopulation liegt im Bereich der bisherigen G-BA-Beschlüsse, jedoch verändert sich die Verteilung der Patienten auf die beiden Teilpopulationen (Teilpopulation a: 1.352.258 – 1.686.743 GKV-Patienten; Teilpopulation b: 34.565 – 39.518 GKV-Patienten). TEVA hat bereits mit dem Dossier zu Fremanezumab (Stand 15.05.2019) Daten vorgelegt, die ebenfalls unterstützen, dass die Größe der Teilpopulation b (ehemals c) deutlich höher zu schätzen ist (38.919 – 41.122 GKV-Patienten) [11]. Unterstützt wird dies auch durch die Angaben im Dossier zu Galcanezumab (14.623 – 77.807 GKV-Patienten) [12].</p> | <p>Diese basieren u.a. auf der Schätzung der Anzahl Migräne-betroffener Patientinnen und Patienten unter den GKV-Versicherten auf dem Boden von Routinedatenanalysen des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) sowie der Techniker Krankenkasse. In weiteren Schritten wird anhand einer Analyse von GKV-Routinedaten auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Verordnungsmustern in Bezug auf konventionelle Migräneprophylaktika bzw. CGRP(-Rezeptor)-Antikörper zum Zweck der Abgrenzung der Patientenpopulationen a und b ermittelt.</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet. Diese resultieren u.a. aus einer potenziell abweichenden Prävalenz der Migräne und Unsicherheiten hinsichtlich der herangezogenen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat sowie Limitationen bezüglich eines der für die Ermittlung der Anteilswerte für die Patientenpopulation b herangezogenen Verordnungsmuster.</p> |

Stellungnehmer: TEVA GmbH

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>Fazit:</b></p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen, in den bisherigen G-BA-Beschlüssen deutlich unterschätzt wurde. Die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Kassendatenanalyse unterstützt die Angaben zur Größenordnung der Teilpopulation b, die TEVA bereits im Dossier zu Fremanezumab dargelegt hat. Aus Sicht von TEVA ist weiterhin davon auszugehen, dass die Größe der Teilpopulation b im Bereich von 38.919 – 41.122 GKV-Patienten liegt. Eine Aktualisierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zwingend erforderlich.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): AQUIPTA® 10 mg/60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11.2024 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Diener H.-C. FS, Kropp P. (2022): Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/0\\_030057\\_LL\\_Migra%CC%88ne\\_2024\\_V6.3\\_1717579084651.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/0_030057_LL_Migra%CC%88ne_2024_V6.3_1717579084651.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Atogepant (Migräneprophylaxe) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8529/2025-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atogepant\\_D-1158.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8529/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atogepant_D-1158.pdf).
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): Topiramat: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft [Zugriff: 05.06.2025]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-topiramat.html>.
5. European Medicine Agency (EMA) (2023): Anhang II Wissenschaftliche Schlussfolgerungen. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/referral/topiramate-article-31-referral-annex-ii\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/referral/topiramate-article-31-referral-annex-ii_de.pdf).
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): Modul 4 A - Atogepant (Aquipta) zur Migräne-Prophylaxe. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8527/2025\\_02\\_26\\_Modul4A\\_Atogepant.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8527/2025_02_26_Modul4A_Atogepant.pdf).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Galcanezumab (Migräne) – 2. Addendum zum Auftrag A19-28 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3122/2019-09-19\\_Addendum-IQWiG-Patientenzahlen\\_Galcanezumab-D-445.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3122/2019-09-19_Addendum-IQWiG-Patientenzahlen_Galcanezumab-D-445.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Galcanezumab\\_D-445\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Patientenzahlen) [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3959/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_Aenderung\\_Patientenzahlen\\_D-407\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3959/2019-09-19_AM-RL-XII_Erenumab_Aenderung_Patientenzahlen_D-407_BAnz.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07\\_AM-RL-XII\\_Fremanezumab\\_D-460\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf).
11. TEVA GmbH (2019): Modul 3 A - Fremanezumab (AJOVY) zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3084/2019-05-15\\_Modul3\\_Fremanezumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3084/2019-05-15_Modul3_Fremanezumab.pdf).

12. Lilly Deutschland GmbH (2019): Modul 3 A - Galcanezumab (Emgality) zur Migräneprophylaxe. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01\\_Modul3A\\_Galcanezumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01_Modul3A_Galcanezumab.pdf).

## 5.5 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| Datum             | 20.06.2025           |
| Stellungnahme zu  | Atogepant (AQUIPTA®) |
| Stellungnahme von | Pfizer Pharma GmbH   |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|-----------------------------------------------------|
| Keine                |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| I.7,<br><br>Tabelle<br>2 | <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiGs zu Atogepant [1] wird auf Seite I.7 in Tabelle 2 die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) dargestellt. Im Unterschied zum vorangegangenen Beschluss [2] in der Indikation „Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommen“ (hier: Population 1) hat sich die zVT wie folgt geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde ein neuer Anwendungshinweis zu Flunarizin („wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat“) ergänzt</li> <li>• Es wurde ein neuer Anwendungshinweis zu Clostridium botulinum Toxin Typ A („nur bei chronischer Migräne“) ergänzt</li> </ul> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Wirkstoff Topiramamat wurde aus der zVT gestrichen</li> </ul> <p>Die Änderungen der zVT für die Population 1 sind aus Sicht von Pfizer nachvollziehbar.</p> <p>Für die Population 2 wurden im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Atogepant keine Änderungen der zVT umgesetzt. Bei dieser Population handelt es sich um 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. Der G-BA hat bisher lediglich die drei monoklonalen Antikörper Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab als gleichwertige zVT festgelegt. Hier regt Pfizer an auch den vierten monoklonalen Antikörper, Eptinezumab, zu berücksichtigen.</p> <p>Eptinezumab ist in der Indikation zugelassen [3], hat die Nutzenbewertung durchlaufen [2] und ist mit gleichem</p> | <p><u>Patientenpopulation b): Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen</u></p> <p><b>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Bislang wurden für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, die CGRP(-Rezeptor)-Antikörper Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V mit Beschluss vom 16. Februar 2023 zeigte sich der Zusatznutzen von Eptinezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.</p> <p>Gemäß der vorliegenden Evidenz einschließlich der Leitlinienempfehlungen und unter Berücksichtigung der Ausführungen in den schriftlichen Stellungnahmen der</p> |

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Empfehlungsgrad in der aktuell gültigen S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe Migräne“ genannt [4].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Pfizer schlägt die Aufnahme von Eptinezumab als Teil der zVT für die Teilpopulation 2 „Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen“ vor.</p> | <p>Fachgesellschaften zur Versorgungsrealität weisen hingegen alle in Deutschland zugelassenen CGRP(- Rezeptor)-Antikörper einen vergleichbaren Stellenwert als Migräneprophylaxe für die Patientengruppe b auf und stellen den Therapiestandard für diese Patientenpopulation dar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Eptinezumab für die Patientenpopulation b als gleichermaßen zweckmäßig gegenüber den sonstigen CGRP(-Rezeptor)-Antikörpern zu betrachten.</p> <p>Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden für Patientengruppe b Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

## Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Atogepant (Migräneprophylaxe) Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung Stand 28.05.2025. DOI: 10.60584/A25-38. Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8529/2025-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atogepant\\_D-1158.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8529/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atogepant_D-1158.pdf), abgerufen am 19.06.2025
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss zu Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe) vom 16. Februar 2023. Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-872/2023-02-16\\_Geltende%20Fassung\\_Eptinezumab\\_D-861.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-872/2023-02-16_Geltende%20Fassung_Eptinezumab_D-861.pdf), abgerufen am 19.06.2025
- [3] Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA): Europäischer Öffentlicher Bewertungsbericht (EPAR) für VYEPTI Stand 16.10.2024. Online verfügbar unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_en.pdf), abgerufen am 19.06.2025
- [4] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG): S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, Version 6.3 vom 18.10.2022. Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-057l\\_S1\\_Therapie-der-Migraeneattacke-Prophylaxe-der-Migraene\\_2024-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-057l_S1_Therapie-der-Migraeneattacke-Prophylaxe-der-Migraene_2024-06.pdf), abgerufen am 19.06.2025

## 5.6 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |                                                                                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 23.06.2025                                                                                                                                 |
| Stellungnahme zu  | Atogepant (Aquipta)                                                                                                                        |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.<br/>Charlottenstraße 59<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Atogepant (Aiqupta) von AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Atogepant ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Der G-BA unterteilt in (A) Patient:innen, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt, sowie (B) Patient:innen, 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>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für (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 Migräne) oder Erenumab, und für (B) Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab fest.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen in beiden Patientengruppen als nicht belegt an. Für (A) liegen laut IQWiG keine verwertbaren Daten vor. Für (B) zieht das IQWiG adjustierte indirekte Vergleiche zu Erenumab bzw. Fremanezumab über den Brückenkomparator Placebo heran, sieht jedoch für keinen der Endpunkte einen signifikanten Effekt.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

**5.7    Stellungnahme: European Headache Federation (EHF) Prof. Dr. Uwe Reuter (Vice-President)**

|                   |                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.06.2025                                                                      |
| Stellungnahme zu  | Atogepant                                                                       |
| Stellungnahme von | <i>European Headache Federation (EHF) Prof. Dr. Uwe Reuter (Vice-President)</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Sehr geehrter Herr Prof. Hecken,<br/>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>die European Headache Federation (EHF) äußert sich nachfolgend im Rahmen des Stellungnahmenverfahrens zur Nutzenbewertung von Atogepant in der Prophylaxe der Migräne mit mindestens 4 monatlichen Migränetagen. Diese Stellungnahme folgt dem Vorgehen im Rahmen der GBA Verfahren zu den monoklonalen CGRP Antikörpern Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab und zuletzt Eptinezumab in der Prophylaxe der Migräne.</p> <p>Für Atogepant liegt ein umfangreiches Studienprogramm in unterschiedlichen Migränepopulationen vor. Es wurden Patienten mit episodischer Migräne, chronischer Migräne und solchen mit vorherigem Versagen auf 2-4 Therapien im Rahmen der Studien untersucht. In all diesen Studien war Atogepant in der oralen Dosierung von 60 mg einem Placebo über die doppelblinde Studiendauer von 3 Monaten überlegen.</p> | <p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Zunächst halten wir den vom IQWiG durchgeführten indirekten Vergleich von Atogepant mit Erenumab und Fremanezumab für die Fragestellung 2 (Zusatznutzen für Erwachsene mit Migräne, für die eine konventionelle Prophylaxe nicht in Frage kommt) sinnvoll in Anbetracht fehlender direkter Vergleichsstudien. Die untersuchten Populationen, die Einschlusskriterien, die Studiendauer sowie die primären und</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                 |

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| sekundären Endpunkte der zur Beurteilung herangezogenen Studien sind weitgehend gleichartig.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                     |
| <p>Ein wesentlicher Unterschied zwischen Atogepant und den bereits verfügbaren CGRP-gerichteten Therapien in Form von monoklonalen Antikörpern, die subkutan (SC) oder intravenös (IV) verabreicht werden, liegt in seiner oralen Darreichungsform sowie der kurzen Halbwertszeit. Besonders die orale Einnahme von Atogepant stellt bei gleicher Wirksamkeit zu den CGRP mAk – beispielsweise bei der Reduktion der monatlichen Migränetage und einer 50%-Reduktion der Attacken – eine hilfreiche Alternative dar, insbesondere für Patient*innen mit Spritzenphobie. Während CGRP-mAk aufgrund ihrer Proteinstruktur nur subkutan oder intravenös verabreicht werden können, ist Atogepant, ein small molecule Non-Peptid, in der Lage, oral eingenommen zu werden. Dieses macht die Substanz zu einer patientenfreundlichen Therapieoption.</p> <p>Ebenso kann die kurze Halbwertszeit von Atogepant für Patient*innen mit Bedenken hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen ein klarer Vorteil sein. Sie ermöglicht die Annahme, dass unerwünschte Begleiterscheinungen nur vorübergehend und von kurzer Dauer sind. Auch in besonderen (Notfall-) Situationen in denen eine CGRP gerichtete Therapie rasch beendet werden sollte (Schlaganfall, Meningitis etc.) ist die kurze Halbwertszeit von Atogepant sehr vorteilhaft.</p> <p>Aus diesen Gründen betrachten wir den Einsatz von Atogepant gleichwertig zu den monoklonalen Antikörpern Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab als äußerst wünschenswert.</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Da der GBA im Jahr 2021 den Zusatznutzen von Erenumab gegenüber Topiramat (und somit gegenüber herkömmlichen oralen Migräneprophylaxen, wie in Fragestellung 1) anerkannt hat, bedauert die European Headache Federation (EHF) es sehr, dass die kürzlich abgeschlossene Vergleichsstudie (Atogepant versus Topiramat) im Design der damaligen HER-MES-Studie in diesem Nutzenbewertungsverfahren keine Berücksichtigung findet (1,2).</p> <p>Obwohl beim Einsatz von Topiramat in Deutschland und Europa Einschränkungen bestehen, insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter, bleibt diese Substanz in vielen Migränepopulationen und in verschiedenen Ländern, wie beispielsweise den USA, weiterhin eine First-Line-Therapie mit Level-A-Empfehlung (siehe z.B. <a href="https://emedicine.medscape.com/article/1142556-guidelines">https://emedicine.medscape.com/article/1142556-guidelines</a>; <a href="https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.14692">https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.14692</a>). Topiramat ist unabhängig von seiner potenziellen Teratogenität eine äußerst wirksame Substanz in der Migräneprophylaxe.</p> <p>Leider kann nun der auf Basis der HER-MES-Studie erwartete Zusatznutzen von Atogepant im Vergleich zu Topiramat somit nicht mehr zugunsten der inländischen Patient*innen mit Migräne, die eine Prophylaxe benötigen, dargelegt werden. Aus unserer Sicht sollte Topiramat in diesen Studien als Surrogat für andere orale Migräneprophylaktika wie Beta-Blocker, Flunarizin oder Amitriptylin betrachtet werden. In dem Zusammenhang möchten wir den GBA bitten seine Haltung zu der Würdigung der Resultate des direkten Vergleich von Atogepant zu Topiramat im Hinblick auf einen Zusatznutzen zu überdenken.</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Das Studienprogramm zeigt deutlich, dass die Behandlung mit Atogepant die Lebensqualität der Patientinnen <i>erheblich verbessert</i>. <i>Im Vergleich zu Placebo weist Atogepant in den Gesundheitsbezogenen Lebensqualität-Fragebögen eine stärkere Verbesserung auf als die Vergleichssubstanzen. Sowohl der HIT-6, der den Grad der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen und Migräne bewertet, als auch der MSQoL, der verschiedene Lebensqualitätsdimensionen untersucht, deuten auf eine deutlich bessere Wirkung von Atogepant hin. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass der MSQ in den Erenumab-Studien nicht erhoben wurde, sodass hier nur ein indirekter Vergleich zu Fremanezumab möglich ist. Für die betroffenen Patientinnen sind diese Unterschiede in der Lebensqualität äußerst relevant und sollten bei der Bewertung eines möglichen Zusatznutzens von Atogepant unbedingt berücksichtigt werden.</i></p> <p>Aus unserer Sicht, basierend auf den placebokontrollierten Studien und den indirekten Vergleichen, sollte Atogepant mindestens gleichrangig mit den CGRP-mAk (Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab) als prophylaktische Behandlung der Migräne eingesetzt werden können.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:                                                                                                                                                 |                                                     |

## Literaturverzeichnis

1. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Reuter U, Ehrlich. M, Gendolla A, et al., *Cephalalgia* 2022 Feb;42(2):108-118. doi: 10.1177/03331024211053571.
2. Comparative Study of Oral Atogepant Versus Oral Topiramate to Assess Adverse Events in Adult Participants With Migraine (ATO-TPIRAMATE) NCT05748483 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748483?intr=Atogepant%20topiramate&rank=1>
3. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CG, Dowson A, Tepper S. *Qual Life Res.* 2003 Dec; 12(8):963-74.

## 5.8      Stellungnahme: DMKG

|                   |            |
|-------------------|------------|
| Datum             | 23.06.2025 |
| Stellungnahme zu  | Atogepant  |
| Stellungnahme von | DMKG       |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Spezifische Migräneprophylaxen, wie CGRP/CGRP-Rezeptor-Antikörper (Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab, Eptinezumab), haben in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und werden bei Patientinnen und Patienten, die auf unspezifische Prophylaxen nicht ansprechen, diese nicht vertragen oder für diese aufgrund von Kontraindikationen ungeeignet sind, mit sehr gutem Erfolg eingesetzt (1).</p> <p>Wir stimmen der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG für Atogepant zu und möchten betonen, dass Atogepant trotz des nicht belegten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine weitere im klinischen Alltag bedeutsame spezifische Prophylaxeoption für Patientinnen und Patienten mit Migräne darstellt.</p> <p>Die Überlegenheit des CGRP-Rezeptorantikörpers Erenumab gegenüber einer oralen unspezifischen Prophylaxe mit Topiramat wurde sowohl hinsichtlich der Verträglichkeit als auch der Wirksamkeit gezeigt (2). Eine Pressemitteilung zu einer ähnlich strukturierten Vergleichsstudie Atogepant versus Topiramat wurde kürzlich mit positiven Daten veröffentlicht (3). Diese Vergleichsstudie bietet wichtige Hinweise für den klinischen Nutzen von Atogepant und dafür, dass es neben z.B. Eptinezumab eine weitere wichtige spezifische und</p> | <p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>nebenwirkungsarme Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit Migräne ist, die auf unspezifische Prophylaxen nicht ansprechen, Nebenwirkungen zeigen oder Kontraindikationen aufweisen. Auch konnte ein positiver Therapieeffekt für Patientinnen und Patienten mit Migräne und Schmerzmittel-Übergebrauchskopfschmerz (MOH) gezeigt werden (4). Insbesondere durch die unterschiedliche Pharmakodynamik und kurze Halbwertszeit ergibt sich bei nachgewiesenen zuverlässigen Effekten in der Migräneprophylaxe und gutem Sicherheitsprofil ein Stellenwert im klinischen Einsatz und Nutzen für Betroffene. Das betrifft insbesondere Patientinnen, die im Verlauf eine Schwangerschaft planen möchten oder solche Patientinnen und Patienten, bei welchen der Einsatz wegen möglicher Nebenwirkungen nur zurückhaltend erfolgen würde, wie z.B. Patientinnen und Patienten mit ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil oder deutlicher Obstipation. Wichtig ist hier zu betonen, dass gerade die orale Applikationsform die Therapieoptionen der bisherigen spezifischen Migräneprophylaktika erweitert, da die CGRP/CGRP-Rezeptor-Antikörper nur in s.c. bzw. intravenöser Applikationsform zur Verfügung stehen. Dieses ermöglicht eine gemeinsame Entscheidung von Arzt und Patient zu der individuell am besten geeigneten Prophylaxetherapie unter Einbezug der von der Patientin / dem Patienten präferierten Applikationsform und Halbwertszeit. Darüberhinaus werden spezifische Nebenwirkungen durch die subkutane Anwendungsform</p> |                                                     |

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung                                                              | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| (z.B. Hautreaktionen an der Einstichstelle) durch die orale Applikation umgangen. |                                                     |

### Referenzliste:

1. Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 20.06.2025)
2. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, Hours-Zesiger P, Nickisch J, Sieder C, Hentschke C, Maier-Peuschel M. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022 Feb;42(2):108-118.
3. <https://news.abbvie.com/2025-06-18-AbbVie-Announces-New-Data-Demonstrating-Atogepant-QULIPTA-R-AQUIPTA-R-Achieves-Superiority-Across-All-Endpoints-in-Phase-3-Head-to-Head-Study-Compared-to-Topiramate-for-Migraine-Prevention>, abgerufen 23.06.2025, 15.37 Uhr
4. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D et al. Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology*. 2024 Jul 23; 10 Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D et al. Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology*. 2024 Jul 23; 103 (2): e2095843 (2): e209584

## **D. Anlagen**

### **1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# **Mündliche Anhörung**



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Atogepant**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juli 2025

von 11:47 Uhr bis 12:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Musiolik

Frau Lux

Herr Duetting

Frau Haag

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)**:

Frau Prof. Dr. Goßrau

Herr PD Dr. Gaul

Angemeldeter Teilnehmender der **European Headache Federation (EHF)**:

Herr Prof. Dr. Reuter

Angemeldeter Teilnehmender der **Uniklinik Brandenburg an der Havel**:

Herr PD Dr. Neeb

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lundbeck GmbH**:

Herr Kessel-Steffen

Herr Dr. Domdey

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Maurer

Herr Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Teva GmbH**:

Frau Dr. Caesar

Frau Matsui

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Noll

Frau Höhne

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:47 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag. Zunächst einmal Entschuldigung, wir sind 15 Minuten nach der Zeit, aber die vorangegangenen Anhörungen haben jeweils etwas länger gedauert. Wir sprechen jetzt über Atogepant zur Migräneprophylaxe

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften: die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und die European Headache Federation, EHF, als weitere pharmazeutische Unternehmen Lilly Deutschland GmbH, Lundbeck GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Teva GmbH und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie Deutschland müssten anwesend sein Frau Musiolik, Frau Lux, Herr Duetting und Frau Haag, für die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft Frau Professor Dr. Goßrau und Herr PD Dr. Gaul

(Herr PD Dr. Gaul: Ich bin da und vertrete die DMKG und die EHF.)

– wunderbar, dann haben wir beide –, für die Uniklinik Brandenburg an der Havel Herr PD Dr. Neeb, für Lundbeck Herr Kessel-Steffen und Herr Dr. Domdey, für Lilly Deutschland Frau Maurer und Herr Menzler, für Teva Frau Dr. Caesar und Frau Matsui, für Pfizer Pharma Frau Noll und Frau Höhne sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Duetting, bitte.

**Herr Duetting (AbbVie):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wie Sie gesagt haben, sprechen wir heute über Atogepant in der Migräneprophylaxe. Zuerst möchten wir uns kurz vorstellen: Mein Name ist Sebastian Duetting. Ich leite den HTA-Bereich für die Neuroscience und Specialty Care bei AbbVie in Deutschland. Mit mir zusammen sind meine Kolleginnen hier, die sich zu Beginn gerne vorstellen möchten.

**Frau Lux (AbbVie):** Hallo. Mein Name ist Tatjana Lux. Ich bin aus dem Bereich Medical Affairs in der Neuroscience bei AbbVie. Ich habe das Dossier aus medizinischer Perspektive betreut.

**Frau Musiolik (AbbVie):** Hallo. Mein Name ist Katharina Musiolik. Ich habe die HTA-Statistik im Dossier betreut und entsprechend die Methodik.

**Frau Haag (AbbVie):** Guten Tag. Mein Name ist Susanne Haag. Ich bin HTA-Managerin bei AbbVie und habe das Dossier aus HTA-Perspektive betreut.

**Herr Duetting (AbbVie):** Danke schön. – Wie gesagt, geht es heute um Atogepant, einen oralen CGRP-Rezeptor-Antagonisten, der zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen ist. In meinem Eingangsstatement möchte ich kurz drei Themen besprechen: Erstens Atogepant als neue Behandlungsoption in der Migräneprophylaxe, zweitens die umfangreiche Datenlage, die wir im Dossier präsentiert haben, die generell vom IQWiG akzeptiert wurde und die die positiven Effekte von Atogepant zeigt, und drittens die zusätzlichen Daten, die wir im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens noch eingereicht haben und die die Robustheit unserer Analysen bestätigen.

Beginnen wir mit dem ersten Punkt, Atogepant als neue Behandlungsoption: Wir haben in den letzten Jahren einen medizinischen Fortschritt zur Behandlung von Migräne-Patientinnen und -Patienten erlebt. Aber Migräne bleibt eine Herausforderung, eine herausfordernde und belastende Erkrankung. Gerade die Population, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht mehr infrage kommt, leidet besonders stark und häufig an den belastenden Symptomen einer Migräne. Hier besteht weiter ein erheblicher Bedarf an effektiven und sicheren prophylaktischen Therapien, die vor allem einfach anzuwenden sind. Hier setzt Atogepant an.

Atogepant ist ein Gepant und stellt einen innovativen therapeutischen Ansatz im Bereich der gegen CGRP-gerichteten Migräneprophylaktika dar. Atogepant hat eine sehr gute Wirksamkeit, einen schnellen Wirkeintritt und das bei guter Verträglichkeit. Davon profitieren die Patientinnen und Patienten mit episodischer Migräne, die mit chronischer Migräne und auch solche mit multiplen Therapieversagen. Dank seiner einmal täglichen Gabe und der kurzen Halbwertszeit bietet Atogepant eine flexible Anpassung an individuelle Therapiebedürfnisse. Gerade die orale Gabe von Atogepant stellt eine wirkliche Therapiealternative dar.

Kommen wir nun zum zweiten Punkt, der Datenlage im Rahmen der Nutzenbewertung: In unserem Dossier haben wir die bestverfügbare Evidenz für Patientinnen und Patienten, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe nicht infrage kommt, vorgelegt, Patientenpopulation B. Wir haben hier indirekte Vergleiche gegenüber den geeigneten Komparatoren dargestellt, sowohl gegen Erenumab als auch Fremanezumab, separat und kombiniert. Damit zeigen wir klar auf, Atogepant ist in seiner Wirksamkeit und Sicherheit mit den CGRP-Antikörpern mindestens vergleichbar.

Zusätzlich zu der guten Wirksamkeit und Sicherheit sehen wir eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Lebensqualität, gemessen anhand des HIT-6 und des MSQoL. Gerade die Lebensqualität ist für Migränepatientinnen und -patienten eine besonders wichtige Kategorie. Somit sehen wir in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Zuletzt der dritte Punkt, die zusätzlichen Daten im Rahmen der Stellungnahme: Wir haben unter anderem die Kritik vom IQWiG zu den fehlenden Werten im elektronischen Patiententagebuch aufgegriffen und damit die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Für die Atogepant-Studien haben wir die fehlenden Informationen mit der Stellungnahme nachgeliefert.

In jeder der drei Studien lag eine sehr hohe Dokumentationstreue vor, im Mittel über 90 Prozent. Wir haben uns das auch für die Komparatoren angeschaut. Für Erenumab und Fremanezumab liegen ebenfalls hohe Dokumentationstreuen vor. Wir sehen hier in der Gesamtschau ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt monatliche Migränetage. Somit ist aus unserer Sicht die Durchführung eines indirekten Vergleichs auch für diesen Endpunkt sachgerecht, wie wir es im Dossier durchgeführt haben.

Zusätzlich haben wir in der Stellungnahme weitere Rechnungen zum Endpunkt monatliche Migränetage für die PROGRESS-Studie sowie für die indirekten Vergleiche nachgeliefert. Hier sehen wir konsistente Ergebnisse zu denen aus dem Nutzendossier. Wir unterstreichen damit die vergleichbare Wirksamkeit von Atogepant gegenüber Erenumab und Fremanezumab und damit auch die Robustheit unserer Analysen.

Zusammenfassend ist mit Atogepant eine weitere wirksame und sichere Migräneprophylaxe verfügbar, die sich zudem durch die orale Gabe und die kurze Halbwertszeit auszeichnet, damit individuelle Therapieanpassungen ermöglicht und somit eine echte Therapiealternative darstellt.

Vielen Dank. Nun stehen wir gerne für Fragen zur Verfügung und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Duetting. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Herr Duetting hat uns gerade gesagt, dass der pharmazeutische Unternehmer hier von einer vergleichbaren Wirksamkeit wie bei den CGRP-Antikörpern, die wir kennen, ausgeht. Deshalb meine ganz konkrete Frage an Sie: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Atogepant im deutschen Versorgungskontext ein, auch im Gegensatz zu den bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und hier, wie gesagt, gegenüber den CGRP-Antikörpern? Vielleicht können Sie beginnen, Frau Professor Goßrau, dann Herr Gaul und Herr Neeb, so wie wir Sie gerade aufgerufen hatten, damit wir dazu eine Einschätzung bekommen. Frau Professor Goßrau, bitte.

**Frau Prof. Dr. Goßrau (DMKG):** Aus dem klinischen Behandlungsalltag sehen wir eine echte Alternative, also eine gute Ergänzung, und dass es sich um ein sicheres und effektives Medikament handelt, das für unsere Patienten durchaus gut einsetzbar ist. Das ist ein realistisch einzusetzendes Medikament mit guter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Goßrau. – Herr PD Dr. Gaul, sowohl für DMKG als auch für die European Headache Federation. Herr Gaul.

**Herr PD. Dr. Gaul (DMKG):** Ich möchte mich dem anschließen. Ich würde Ihre Frage – Sie haben gesagt „im Gegensatz zu den Antikörpern“ – ein wenig umstellen wollen: Ich halte es für vergleichbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war exakt die Frage.

**Herr PD. Dr. Gaul (DMKG):** Das spiegelt auch unsere erste klinische Erfahrung wider. Wir erleben es vor allen Dingen als Vorteil, weil wir Patienten haben, die auf die bisher verfügbaren Therapien, obwohl sie auch den CGRP-Mechanismus adressieren, nicht so ansprechen, wie wir uns das erhoffen, und sehen durchaus, dass es eine Option für Therapieversager ist und würden es im gleichen Stellenwert sehen. Der Vorteil ist das schnelle On-Off. Bei Patienten, die Begleiterkrankungen, die Sorge vor Nebenwirkungen haben, kann man rasch beginnen und gegebenenfalls auch rasch beenden. Das ist gegenüber den Antikörpern noch ein Vorteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Gaul. – Herr Dr. Neeb, bitte.

**Herr Prof. Dr. Neeb (Uniklinik Brandenburg an der Havel):** Ich kann mich nur meinen Vorrednern anschließen. Sowohl was die Studienlage angeht, soweit man das vergleicht, als auch, was die bisherige klinische Erfahrung angeht, ist es gleichwertig. Ich glaube, man kann herausstellen, wir sehen auch hier einen schnellen Wirkeintritt, genauso wie bei den Antikörpern, was für viele Patienten wichtig ist. Vielleicht noch als Ergänzung: Neben der kurzen Halbwertszeit gibt es von daher eine Ergänzung, dass einige Patienten die orale Einnahme zusätzlich bevorzugen. Von daher halten wir es für eine wichtige Ergänzung, trotz oder gerade wegen der nachgewiesenen Gleichwertigkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Neeb. – Ich schaue in die Runde: Wer hat Fragen? IQWiG, Patientenvertretung, Bänke? – Frau Schultz vom GKV-SV.

**Frau Schultz (GKVS-SV):** Ich möchte meine Frage direkt an Herrn Heckens Frage anschließen. Sie sind nur auf die Patientengruppe eingegangen, die bereits ein Therapieversagen auf die bisherigen oder konventionellen Medikamente oder Wirkstoffe hatte. Wie ist es im Vergleich zu den anderen Optionen, die es noch vorher gibt? Könnten Sie dazu ausführen? Das geht an die drei Klinikerinnen bzw. Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? Wollen wir wieder in der üblichen Reihenfolge vorgehen? – Frau Goßrau, bitte.

**Frau Prof. Dr. Goßrau (DMKG):** Gerne, ja. – Ganz klar ist, im Vergleich zu den bisher bekannten unspezifischen Prophylaxen erschließt sich an erster Stelle hinsichtlich der besseren Verträglichkeit, was wir aus den indirekten Vergleichen ableiten können. Es liegen Daten zu einem Vergleich zu einem unspezifischen Medikament, zu Topiramat, vor. Dort sieht man die bessere Verträglichkeit. Das würden wir dann so extrapolieren. Das ist aus unserer Erfahrung auch so. Das ist ein wichtiger Punkt, weil die Nebenwirkungen dazu führen, dass das Medikament abgesetzt wird, der Patient es nicht weiter einnimmt und der Effekt nicht da ist. Das ist, denke ich, ein wichtiger Punkt, wie auch die Wirksamkeit selbst, also die Effekte. Aber jetzt möchte ich gerne meine weiteren Kollegen zu Wort kommen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Goßrau. – Herr Gaul, bitte.

**Herr PD. Dr. Gaul (DMKG):** Dem kann ich umfassend zustimmen. Man würde sich eher wünschen, dass man die ganze Substanzgruppe früher einsetzen kann, weil wir um die Überlegenheit bezüglich der Verträglichkeit und der Wirksamkeit wissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Neeb, bitte.

**Herr Prof. Dr. Neeb (Uniklinik Brandenburg an der Havel):** Keine weiteren Ergänzungen. Ich kann mich nur meinen Kollegen anschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Schultz, ist die Frage beantwortet?

**Frau Schultz (GKV-SV):** Ja, ich denke schon. Ich habe mitgenommen, dass es trotzdem nachrangig zu den anderen konventionellen Wirkstoffen eingesetzt wird. Das ist richtig, oder? So habe ich Sie jetzt verstanden. Auch wenn Sie die Verträglichkeit als besser einschätzen, ist es trotzdem nicht die erste Wahl direkt, oder?

**Frau Prof. Dr. Goßrau (DMKG):** Es hat wirtschaftliche Gründe, dass das so eingesetzt wird. Wenn es rein medizinische Gründe wären, würden wir die Reihung sicher anders vornehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Schultz?

**Frau Schultz (GKV-SV):** Danke, das ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Janke vom IQWiG, bitte.

**Frau Janke (IQWiG):** Ich möchte gerne auf die vergleichbare Wirksamkeit zurückkommen, auf die gerade abgestellt wurde. Das wurde wiederholt ins Spiel gebracht. Dazu möchte ich gerne auf die Datenlage zurückkommen und klarstellen, dass der Hersteller hier keinerlei Daten vorgelegt hat, die eine vergleichbare Wirksamkeit belegen. Es wurde weder eine Äquivalenz-Fragestellung untersucht, noch liegen Untersuchungen zur Nichtunterlegenheit vor. Das aber nur zur Klarstellung.

Ich habe darüber hinaus eine Frage an den Hersteller. Ich war sehr überrascht, dass bei der Ableitung des Zusatznutzens seitens des Herstellers auf Vorteile von Atogepant bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgestellt wurde. Das wurde gerade in der Einleitung erwähnt. So wie ich das sehe, zeigt sich, egal welcher indirekte Vergleich hier betrachtet wird, in keiner der Analysen ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zwischen Intervention und zweckmäßiger Vergleichstherapie, wobei es egal ist, welchen Wirkstoff man auf der Vergleichsseite betrachtet. Ich war doch sehr erstaunt, dass das langjährig etablierte Vorgehen zur Relevanzbewertung über die standardisierte Mittelwertdifferenz hier nicht angewendet wurde, und habe mich gewundert, ob Sie dieses Vorgehen grundsätzlich infrage stellen möchten. Vielleicht können Sie noch einmal dazu ausführen, warum die Relevanzbewertung mittels standardisierter Mittelwertdifferenz hier weder im Dossier noch in der Stellungnahme thematisiert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Janke. – Frau Haag von AbbVie antwortet darauf. Bitte.

**Frau Haag (AbbVie):** Wir haben mehrere indirekte Vergleiche gegenüber den Komparatoren eingereicht und in zwei der indirekten Vergleiche, sowohl in der metaanalytischen Zusammenfassung gegenüber Erenumab und Fremanezumab, aber auch gegenüber Fremanezumab anhand von zwei etablierten und validierten Lebensqualitätsfragebogen die statistische Signifikanz gesehen. Wir wissen auch um die Bedeutung der Lebensqualität für die Patienten mit Migräne und fanden, dass es sich hier um einen patientenrelevanten Vorteil handelt, den wir entsprechend abgeleitet haben, allerdings nicht quantifizieren konnten. Wir sehen aber in mehreren Analysen einen signifikanten Vorteil und fanden es daher gerechtfertigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Janke, bitte.

**Frau Janke (IQWiG):** Das kann ich nur so zur Kenntnis nehmen, dass hier das etablierte Vorgehen der Relevanzbewertung nicht eingesetzt und unabhängig davon ein relevanter Effekt abgeleitet wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Frau Schultz vom GKV-SV, bitte.

**Frau Schultz (GKV-SV):** Ich habe noch eine Frage an den pU. Wir haben gerade kurz über die drei Atogepant-Studien gesprochen. Sie haben die Daten für eine Teilpopulation eingereicht, die auf mindestens zwei der Wirkstoffe, die beiden Betablocker oder Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Valproinsäure bzw. manche haben auf Botox nicht angesprochen, nicht vertragen oder kontraindiziert sind.

Können Sie uns Angaben dazu machen, wie viele Patientinnen und Patienten in dieser jetzt eingereichten Teilpopulation auf eine Therapie mit mindestens zwei der Wirkstoffe, die wir in der zVT für Patientengruppe A haben, nicht angesprochen bzw. nicht vertragen haben oder kontraindiziert sind, die mindestens zwei Vortherapien aus dieser Gruppe erhalten haben, ohne Topiramat bzw. Valproinsäure. Haben Sie dazu Angaben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schultz. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Haag, bitte.

**Frau Haag (AbbVie):** Wir haben die Zahlen konkret nicht vorliegen. Wir haben uns aber bei der Definition der Teilpopulation dafür entschieden, Topiramat und Valproinsäure als relevante Vortherapie mit zu berücksichtigen, um die Ähnlichkeit in einem indirekten Vergleich herstellen zu können. Es ist allerdings so, dass Topiramat in den vergangenen Jahren immer ein Therapiestandard war und dass wir aus den Studien wissen, dass bis zu 80 Prozent eine Vortherapie mit Topiramat erhalten haben.

Im Sinne der Ähnlichkeit war es aber notwendig, diese Vorbehandlung zu berücksichtigen, was auch im Versorgungsalltag noch stattfindet. Es waren allerdings sehr wenige Patienten, das kann man klar sagen, die mit Valproinsäure vorbehandelt waren. Das war im niedrigen einstelligen Bereich, ich glaube, maximal zwei bis drei Prozent, sodass das keinen Einfluss hat. Genaue Angaben dazu, wie groß die Population gewesen wäre, kann ich Ihnen auch nicht geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Haag. – Frau Schultz, Nachfrage oder beantwortet?

**Frau Schultz (GKV-SV):** Wir haben gesehen, dass Sie Angaben zu Valproinsäure gemacht haben, aber zum Topiramat-Einsatz können Sie uns auch keine Daten nachliefern, wenn ich das Ihren Aussagen richtig entnommen habe. Korrigieren Sie mich, wenn ich Sie falsch verstanden habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Haag.

**Frau Haag (AbbVie):** Ich habe aktuell die Zahlen nicht da, wir könnten diese in Erfahrung bringen und nachliefern. Für den indirekten Vergleich sehen wir das als problematisch an, die Patienten nicht zu berücksichtigen.

**Frau Schultz (GKV-SV):** Wenn Sie die Daten zur Anzahl des Einsatzes von Topiramat nachreichen könnten, wäre das hilfreich. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schultz. – Frau Haag, Sie probieren es?

**Frau Haag (AbbVie):** Wir können das in Erfahrung bringen und nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann übergebe ich Ihnen, Herr Duetting, noch einmal das Wort. Es gibt relativ wenig zusammenzufassen, aber das war erwartbar. Bitte schön.

**Herr Duetting (AbbVie):** Vielen Dank, Herr Hecken. Vielen Dank an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Das war heute sehr prägnant. Ich denke, die Daten sprechen für sich. Wir haben über Atogepant gesprochen und von den klinischen Experten gehört, dass wir mit Atogepant in der Tat eine weitere wichtige Therapiealternative in der Migräneprophylaxe haben, da, wo ein therapeutischer Bedarf besteht.

Von daher kann ich nur das zusammenfassen, was wir gesagt und diskutiert haben. Wir sehen die Wirksamkeit und die Sicherheit von Atogepant. Wir haben das anhand von unterschiedlichen indirekten Vergleichen dargestellt. Wir sehen die signifikanten Vorteile in der Lebensqualität, die orale Gabe, und sind daher von dem Stellenwert von Atogepant in der Prophylaxe überzeugt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten und die Expertin. Wir beenden damit diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was hier besprochen und vorgetragen wurde. Wir unterbrechen jetzt die Sitzung bis 13 Uhr. Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 12:09 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2024-B-024 Atogepant**

Stand: April 2024

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Atogepant [Migräneprophylaxe]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.                             | nicht angezeigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen      | <u>Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Erenumab (Beschlüsse vom 02. Mai 2019 und 21. Oktober 2021)</li><li>- Galcanezumab (Beschluss vom 19. September 2019)</li><li>- Fremanezumab (Beschluss vom 07. November 2019)</li><li>- Eptinezumab (Beschluss vom 16. Februar 2023)</li></ul> |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.         | Siehe systematische Literaturrecherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname                   | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Atogepant<br>Aquipta<br>N02CD07                        | <u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u><br>AQUIPTA wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.                                                                                                                                                                                            |
| <i>Konventionelle Prophylaktika/Therapeutika</i>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Metoprolol<br>C07AB02<br>Beloc-ZOK®                    | Erwachsene:<br>– Migräneprophylaxe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Propranolol<br>C07AA05<br>Dociton®                     | – Migräneprophylaxe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Flunarizin<br>N07CA03<br>Natil®-N                      | Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter Migräne mit oder ohne Aura bei Patienten mit häufigen und/oder schweren Migräneanfällen.                                                                                                                                                                                                              |
| Topiramat<br>N03AX11<br>Topamax®                       | Topiramat ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.                                                                                                                                    |
| Clostridium botulinum Toxin Typ A<br>M03AX01<br>BOTOX® | Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an $\geq 15$ Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). |
| Amitriptylin                                           | – zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|                                                         |                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N06AA09<br>Saroten®                                     |                                                                                                        |
| <i>Biologika</i>                                        |                                                                                                        |
| Erenumab<br>N02CD01<br>Aimovig®<br>CGRP-Antagonist      | Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.  |
| Galcanezumab<br>N02CD02<br>Emgality®<br>CGRP-Antagonist | Emgality ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. |
| Fremanezumab<br>N02CD03<br>Ajovy®<br>CGRP-Antagonist    | AJOVY wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.   |
| Eptinezumab<br>N02CD05<br>Vyepti®<br>CGRP-Antagonist    | VYEPTI wird angewendet zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.  |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2024-B-024 (Atogepant)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 12. März 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche .....                         | 4  |
| 3 Ergebnisse .....                                      | 5  |
| 3.1 Cochrane Reviews .....                              | 5  |
| 3.2 Systematische Reviews .....                         | 8  |
| 3.3 Leitlinien .....                                    | 25 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 46 |
| Referenzen .....                                        | 48 |

## Abkürzungsverzeichnis

|       |                                                                             |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AE    | Adverse event                                                               |
| ARB   | angiotensin II receptor blockers                                            |
| AWMF  | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| BoNTA | botulinum toxin type A                                                      |
| CGRP  | Calcitonin gene-related peptide                                             |
| G-BA  | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                 |
| GIN   | Guidelines International Network                                            |
| GoR   | Grade of Recommendations                                                    |
| HR    | Hazard Ratio                                                                |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| KI    | Konfidenzintervall                                                          |
| LoE   | Level of Evidence                                                           |
| mABs  | monoclonal antibodies                                                       |
| MHD   | monthly migraine headache days                                              |
| MMDs  | monthly migraine days                                                       |
| NICE  | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| NSAID | Nonsteroidal antiinflammatory drug                                          |
| OR    | Odds Ratio                                                                  |
| RR    | Relatives Risiko                                                            |
| SIGN  | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                 |
| TCA   | tricyclic antidepressants                                                   |
| TPM   | topiramate                                                                  |
| TRIP  | Turn Research into Practice Database                                        |
| WHO   | World Health Organization                                                   |

## 1 Indikation

Präventive Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Migräne* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.02.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1311 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 21 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Herd CP et al., 2019 [9].**

Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine

Siehe auch: Shen B et al., 2020 [18]. Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders.

#### **Zielsetzung**

To assess the effects of botulinum toxins versus placebo or active treatment for the prevention or reduction in frequency of chronic or episodic migraine in adults.

#### **Methodik**

##### Population:

- 18 years of age and over, suffering from migraine as defined by any edition of the International Headache Society criteria (IHS 1988; IHS 2004; IHS 2013), or meeting reasonable criteria designed to distinguish between migraine and tension-type headache. People with both chronic and episodic migraine were included in this review.

##### Intervention:

- Injections of botulinum toxin (any sero-type) into head and neck muscles

##### Komparator:

- placebo injections, active preventative agent or the same drug treatment with a different dose. We also included trials allowing the use of concomitant preventative or rescue treatment.

##### Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Number of migraine days per month (frequency with which exclusively migraine-type headaches are experienced).

Sekundäre Endpunkte:

- Number of headache days per month (frequency with which any type of headache inclusive of migraine headache are experienced).
- Number of migraine attacks per month (frequency with which exclusively migraine-type attacks are experienced).
- Headache intensity measures, usually reported as migraine 'severity', measured on verbal or numerical scale.
- Headache index, measured using headache intensity score multiplied by time spent with migraine.
- Duration of migraine (hours).
- Use of rescue medication (number of days on which rescue medication is used per month or number of instances of taking any type/dose of rescue medication per month).
- Patient and clinician global impression scales.

- Generic and disease-specific quality-of-life rating scales (e.g. Headache Impact Test, Migraine Specific Quality of Life).
- Cost effectiveness measured using incremental cost effectiveness ratio or cost per headache day avoided
- Adverse events

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2017, Issue 12) via the Cochrane Register of Studies Online (CRSO), 7 December 2017; MEDLINE and MEDLINE in Process (via OVID) 1946 to 7 December 2017; Embase (via OVID) 2017 week 49.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

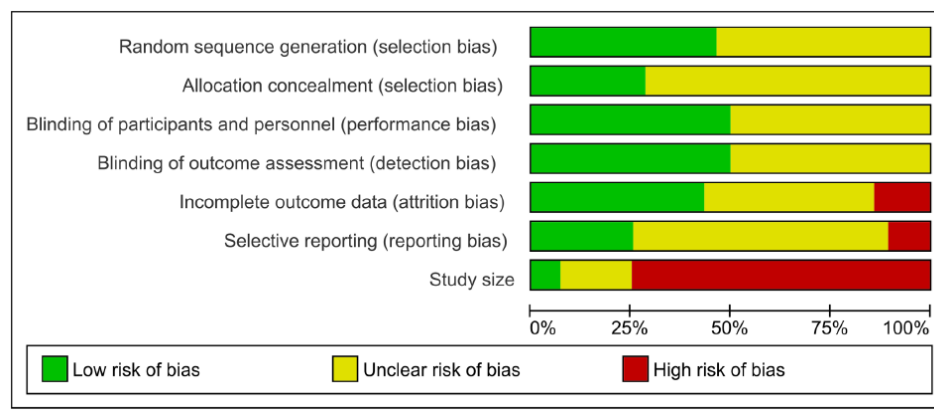
#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): N=28 (n = 4190)

#### Charakteristika der Population:

- average age of participants was 42 years;
- overall 85% (3491) of the trial participants were women;
- baseline disease characteristics were not well reported and were given in varying formats;
- the ratio of chronic to episodic migraine sufferers was not reported by six trials involving 390 participants; for the remaining trials, the overall ratio was 1872/1928;
- due to the inclusion of chronic and episodic migraine populations in this review, the frequency and severity of migraines in the trial populations, when reported, showed a wide variation between trials;
- three trials did not exclude people with medication overuse headache;
- one trial included only participants who were overusing acute medications; the remaining 11 trials did not consider medication overuse in their eligibility criteria

#### Qualität der Studien



## Studienergebnisse:

### Summary of findings for the main comparison. Botulinum toxin type A compared to placebo for the prevention of migraine in adults

| Botulinum toxin type A compared to placebo for the prevention of migraine in adults                                                                                  |                                                                                      |                                                |                          |                             |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Patient or population:</b> adults with migraine<br><b>Setting:</b> outpatient clinic<br><b>Intervention:</b> botulinum toxin type A<br><b>Comparison:</b> placebo |                                                                                      |                                                |                          |                             |                                 |
| Outcomes                                                                                                                                                             | Result with placebo                                                                  | Result with botulinum toxin type A             | Relative effect (95% CI) | Nº of participants (trials) | Quality of the evidence (GRADE) |
| Number of migraine days per month: chronic migraine only                                                                                                             | The mean number of migraine days (chronic migraine only) ranged from 12 to 20 days   | MD 3.1 days lower (4.7 lower to 1.4 lower)     | -                        | 1497 (4 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕ Low <sup>a,b</sup>         |
| Number of migraine days per month                                                                                                                                    | The mean number of migraine days ranged from 4 to 20 days                            | MD 2.4 days lower (4.0 lower to 0.8 lower)     | -                        | 1915 (5 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>a,b,c</sup>  |
| Number of headache days per month: chronic migraine only                                                                                                             | The mean number of headache days (chronic migraine only) ranged from 13 to 13.4 days | MD 1.9 days lower (2.7 lower to 1.0 lower)     | -                        | 1384 (2 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕ High                       |
| Number of migraine attacks                                                                                                                                           | The mean number of migraine attacks ranged from 1.9 to 7.8 attacks                   | MD 0.5 attacks lower (1.3 lower to 0.4 higher) | -                        | 2004 (6 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕ Low <sup>d,e</sup>         |
| Headache intensity measure (Visual Analogue Score 0-10)                                                                                                              | The mean severity of migraine (Visual Analogue Score 0-10) ranged from 6.2 to 9.2 cm | MD 3.3 cm lower (4.2 lower to 2.5 lower)       | -                        | 209 (4 RCTs)                | ⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>f,g</sup>    |
| Global impression scale assessed with Headache Impact Test-6                                                                                                         | The mean global impression scale was 58.6 points                                     | MD 1.6 points higher (2.1 lower to 5.3 higher) | -                        | 45 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>f,g</sup>    |
| Total number of participants experiencing an adverse event                                                                                                           | Trial population<br>471 per 1000                                                     | 603 per 1000 (528 to 693)                      | RR 1.28 (1.12 to 1.47)   | 3325 (13 RCTs)              | ⊕⊕⊕⊕ Moderate <sup>h</sup>      |

CI: confidence interval; MD: mean difference; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate quality:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low quality:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low quality:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

<sup>a</sup>Downgraded once due to inconsistency: statistical heterogeneity observed despite similarities in populations and doses.

<sup>b</sup>Downgraded once due to imprecision: sensitivity analysis testing robustness of result suggested small trials may be overestimating treatment effect. The result of this sensitivity analysis for the chronic migraine group (MD 2 days lower, 95% CI 2.8 days lower to 1.1 days lower, 2 RCTs, N = 1384, results with placebo 12-13 days) is not affected by imprecision and so we judged it to be moderate-quality evidence.

<sup>c</sup>Downgraded once due to indirectness: insufficient evidence to form subgroups representing our distinct populations of interest.

<sup>d</sup>Downgraded once due to indirectness: sensitivity of this outcome measure at risk of being too low to detect clinically meaningful differences.

<sup>e</sup>Downgraded once due to publication bias: evidence found of trials that have never been published that record this outcome.

<sup>f</sup>Downgraded once due to risk of bias: high or unclear risk of selective reporting bias and poor reporting of this outcome measure had a large effect on numbers analysed.

<sup>g</sup>Downgraded twice due to imprecision: trial size small, new trial evidence likely to change result.

<sup>h</sup>Downgraded once due to imprecision: trial size small, new trial evidence likely to change result.

### Summary of findings 2. Botulinum toxin type A compared to other established prophylactic agent for the prevention of migraine in adults

| Botulinum toxin type A compared to other established prophylactic agent for the prevention of migraine in adults                                                                                  |                                                                                                                                                        |                                                |                          |                             |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Patient or population:</b> adults with migraine<br><b>Setting:</b> outpatient clinic<br><b>Intervention:</b> botulinum toxin type A<br><b>Comparison:</b> other established prophylactic agent |                                                                                                                                                        |                                                |                          |                             |                                 |
| Outcomes                                                                                                                                                                                          | Result with other established prophylactic agent                                                                                                       | Result with botulinum toxin type A             | Relative effect (95% CI) | Nº of participants (trials) | Quality of the evidence (GRADE) |
| Number of migraine days per month: chronic migraine only                                                                                                                                          | One trial using topiramate in its comparison arm reported narratively on this outcome stating that there was no significant difference between groups. |                                                | -                        | 43 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>a,b,c</sup>  |
| Number of headache days per month                                                                                                                                                                 | The mean number of headache days was 6.6 days                                                                                                          | MD 1 day lower (4.3 lower to 2.3 higher)       | -                        | 59 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>a,b</sup>    |
| Number of migraine attacks per month                                                                                                                                                              | -                                                                                                                                                      | -                                              | -                        | -                           | -                               |
| Headache intensity measure                                                                                                                                                                        | The mean severity of migraine was 2.3 points                                                                                                           | MD 0.4 points lower (0.79 lower to 0.01 lower) | -                        | 46 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>a,b</sup>    |

|                                                                                             |                                                                      |                                              |                        |              |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------|--------------|------------------------------|
| assessed with 5-point scale, 5 being severe, 1 being mild: chronic migraine only            |                                                                      |                                              |                        |              |                              |
| Global impression of disease assessed with Migraine Impact and disability assessment scores | The mean global impression of disease ranged from 9.8 to 16.5 points | MD 4.3 points higher (28 lower to 37 higher) | -                      | 101 (2 RCTs) | ⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>a,b</sup> |
| Total number of participants experiencing an adverse event                                  | Trial population                                                     |                                              | RR 0.76 (0.59 to 0.98) | 114 (2 RCTs) | ⊕⊕⊕⊕ Very low <sup>a,b</sup> |
|                                                                                             | 862 per 1000                                                         | 724 per 1000 (319 to 1000)                   |                        |              |                              |

CI: confidence interval; MD: mean difference; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate quality:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low quality:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low quality:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

<sup>a</sup>Downgraded once due to risk of bias: unclear or high risk for selection, performance, detection and attrition bias.

<sup>b</sup>Downgraded twice due to imprecision: trial sizes small, new trial evidence likely to change result.

<sup>c</sup>Downgraded once due to imprecision: narrative description only.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Botulinum toxin type A reduces migraine days per month by two days more than placebo in chronic migraine, based on moderate-quality evidence from two large trials. We also saw a reduction of 30% more in the severity of migraines in the treated group than in the placebo group but this was based on very low-quality evidence from four small trials in chronic and episodic migraine, so our confidence in this estimate is low. There is inadequate evidence to support its use in episodic migraine. The results of this review are applicable up to the first nine months of treatment, after which no evidence was available to determine long-term treatment effects or safety.

## 3.2 Systematische Reviews

### Huang T et al., 2022 [11].

Efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide antagonists in migraine treatment: A meta-analysis

Siehe auch

- Deng et al., 2020 [5]. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis
- Abu-Zaid A et al., 2020 [1]. Galcanezumab for the Management of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials.
- Alasad YW et al., 2020 [2]. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis.
- Gao B et al., 2020 [7]. Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials.
- Gklinos P et al., 2020 [8]. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
- Huang I et al., 2019 [10]. Effects of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraines: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

- Siahhaan YMT et al., 2022 [19]. Efficacy and safety of eptinezumab as preventive treatment for episodic/chronic migraine: A systematic review and meta-analysis
- Aleksovska K et al., 2023 [3]. Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting CGRP in migraine prevention. GRADE tables elaborated by the ad hoc working group of the International Headache Society
- Zhong Y et al., 2023 [21]. Efficacy and safety of eptinezumab for migraine: A systematic review and meta-analysis

## **Fragestellung**

In this study, we reviewed the efficacies and safety of CGRP antagonists for migraine treatment.

## **Methodik**

### Population:

- Patients with migraines (ICHD-3), with or without aura

### Intervention:

- CGRP antagonists with or without conventional drugs for migraine treatment

### Komparator:

- conventional drugs or placebo for migraine treatment. Conventional drugs included NSAIDs, triptans, or ergotamines

### Endpunkte:

- number of patients with  $\geq 50\%$  reduction from baseline in mean monthly migraine days
- number of pain free patients at 2 h postdose
- number of patients with sustained pain free 2–24 h postdose
- incidences of adverse events

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data were electronically searched from inception to March 2021

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 RCTs were included in the final meta-analysis,

### Charakteristika der Population/Studien:

- Fifteen RCTs evaluated small molecule CGRP receptor antagonists, eleven RCTs evaluated anti-CGRP monoclonal antibodies

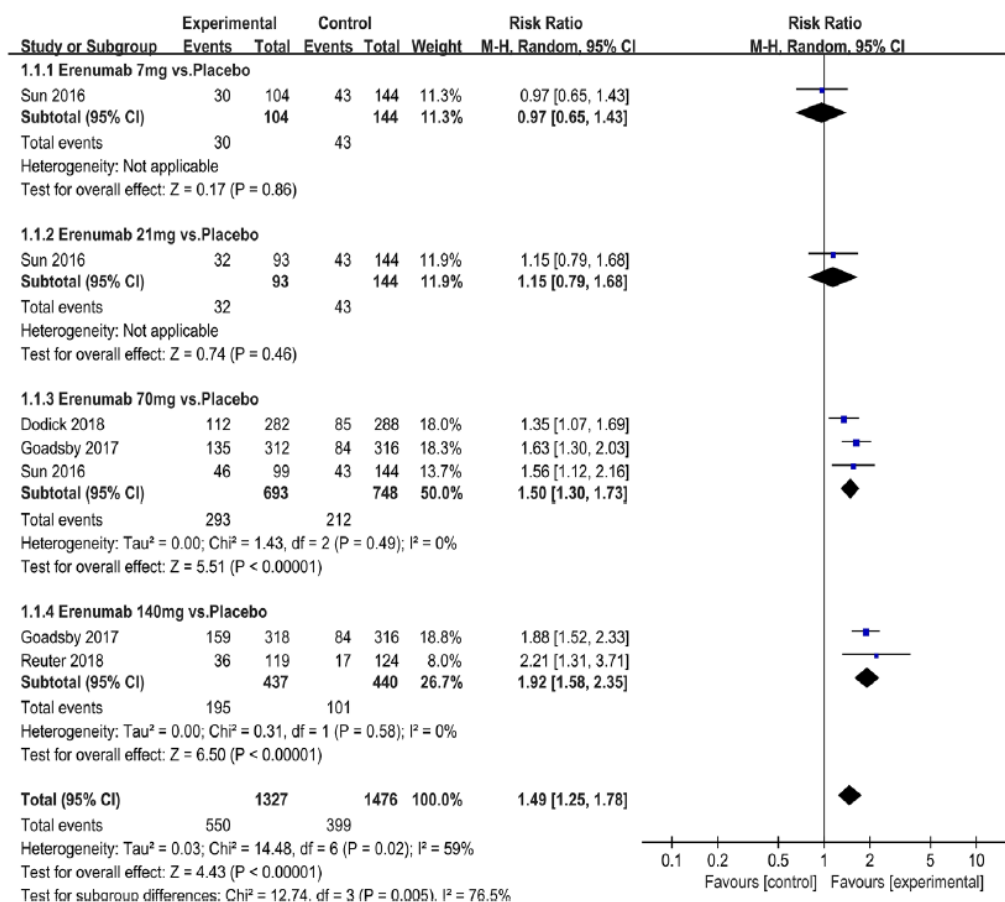
### Qualität der Studien:

- Among the included 26 RCTs, only 7 RCTs (Dodick, Lipton, Ailani et al., 2019; Hewitt, Martin et al., 2011; Lipton, Croop et al., 2019; Lipton, Dodick et al., 2019; Olesen et al., 2004; Silberstein et al., 2017; Stauffer et al., 2018) didn't get "5" scores.

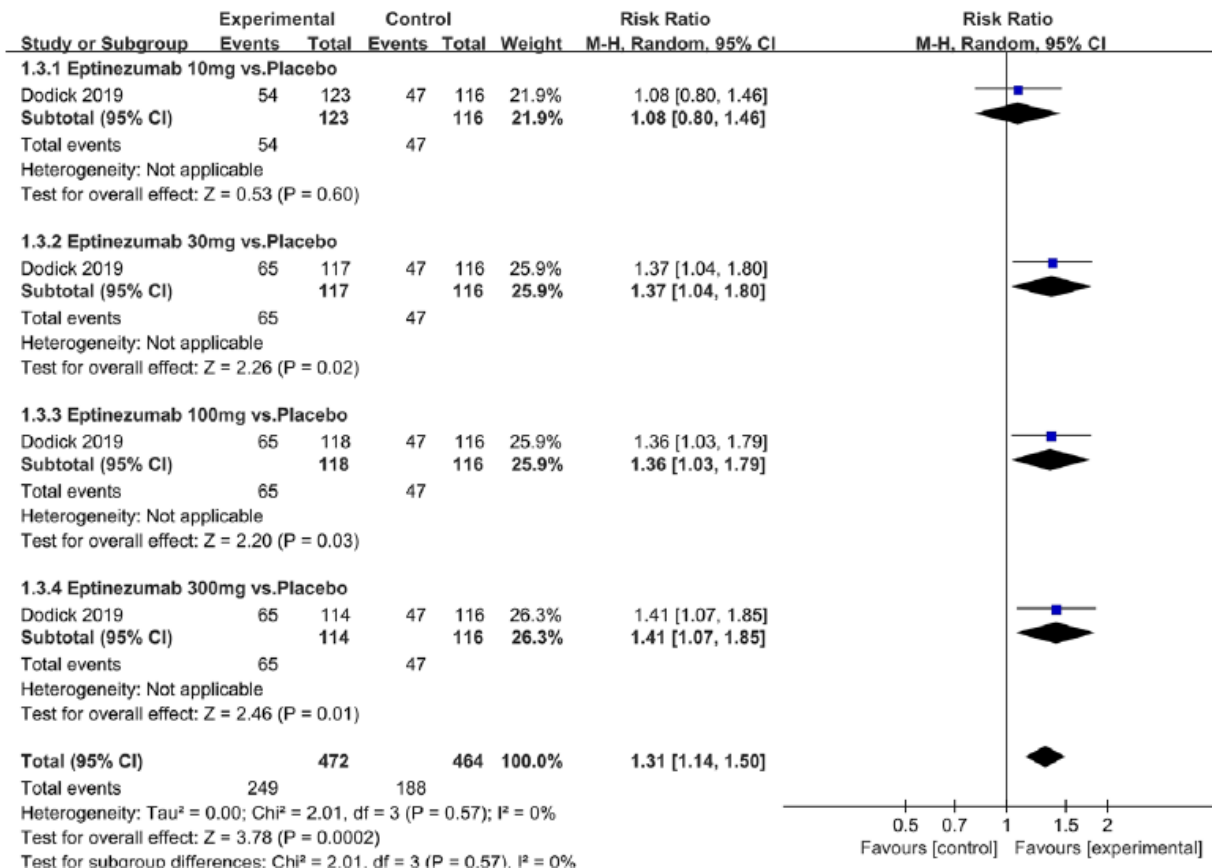
- Besides, most RCTs got scores “≥4” scores except 1 RCT (“2” scores, Lipton, Croop et al., 2019), which illustrated that the quality of the included RCTs was relatively high.

### Studienergebnisse:

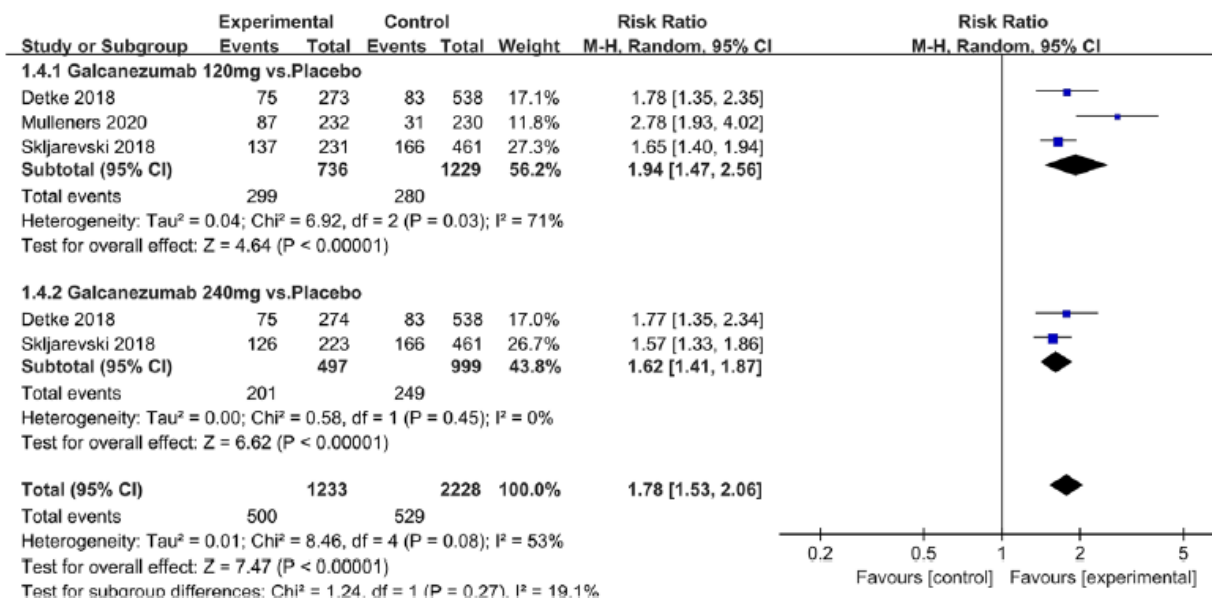
- Number of patients with ≥50% reduction from baseline in mean monthly migraine days was reported in 9 RCTs: random effects model showed that CGRP antagonists exerted better effects, relative to controls (RR=1.50, 95% CI [1.39, 1.62], p<.00001); and the meta-analysis of each CGRP antagonist for the outcome indicator of “the number of patients with ≥50% reduction from baseline in mean monthly migraine days” were also performed
- Safety: Twenty-one RCTs reported on treatment-associated adverse outcomes. The random effects model showed that CGRP antagonists were associated with more adverse reactions than controls (RR = 1.08, 95% CI [1.04, 1.12], p < .0001)



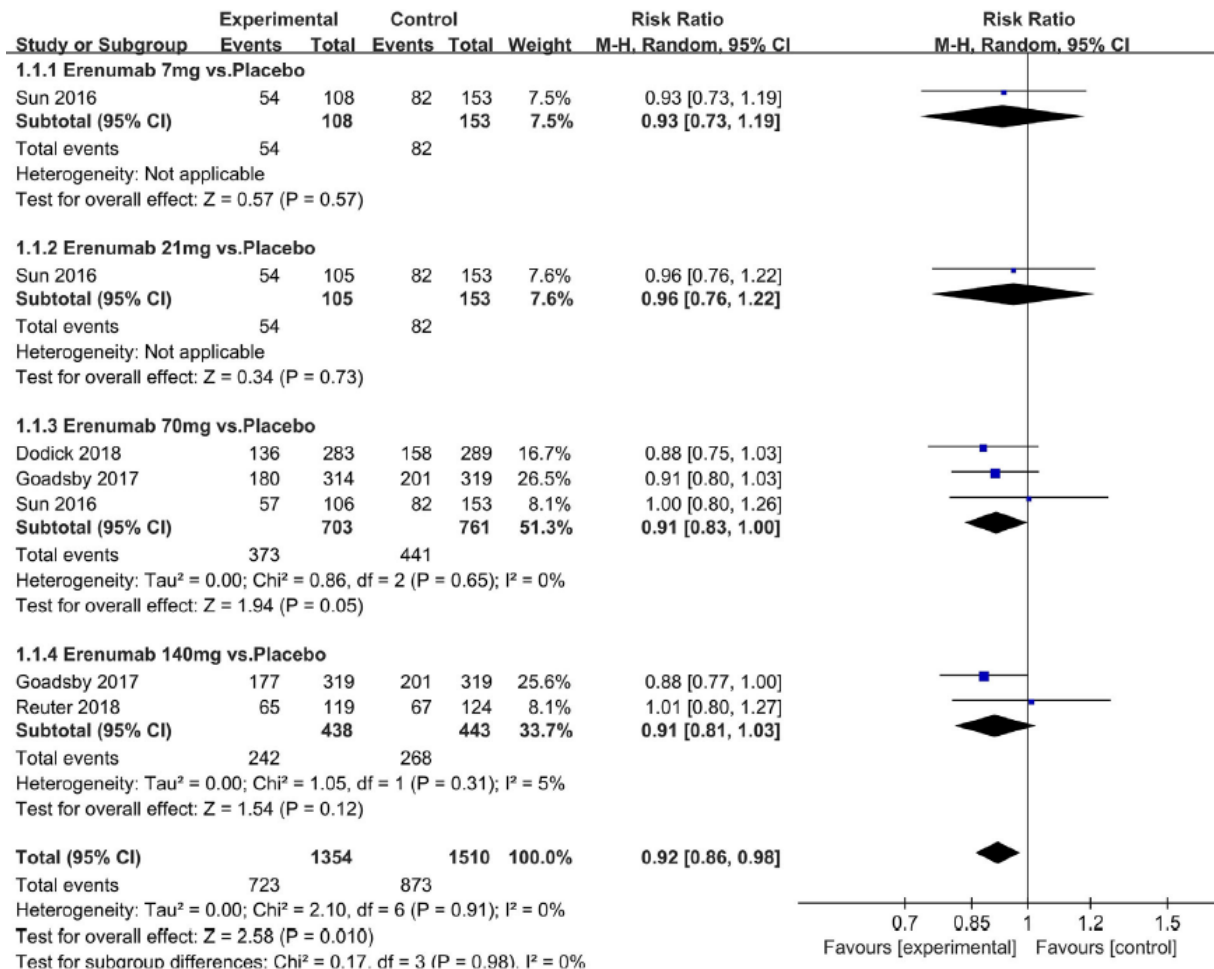
Forest of number of patients with ≥50% reduction from baseline in mean monthly migraine days in Erenumab group



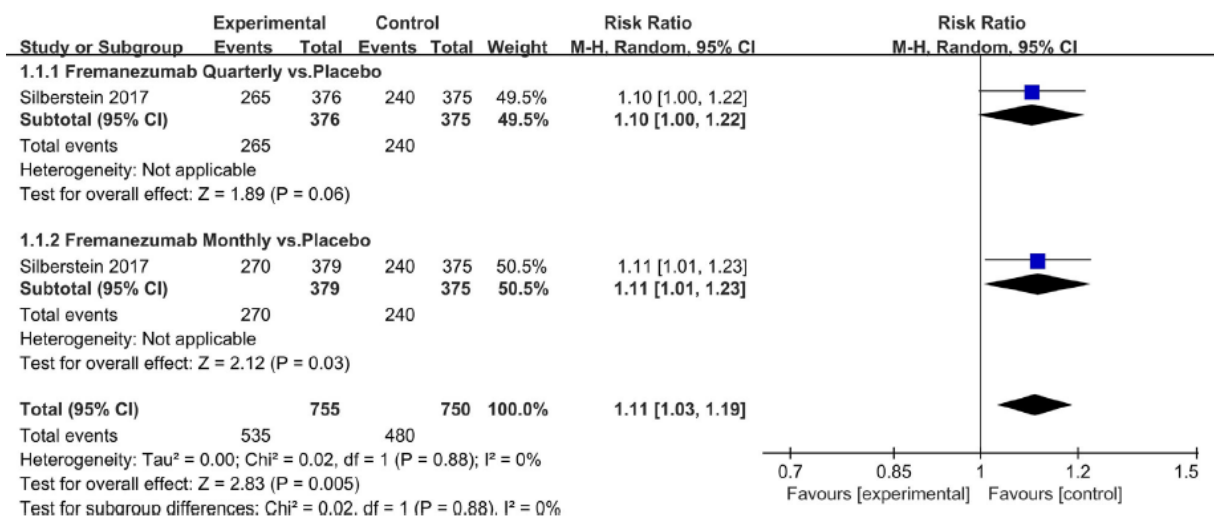
Forrest of number of patients  $\geq 50\%$  reduction from baseline in mean monthly migraine days in Eptinezumab group



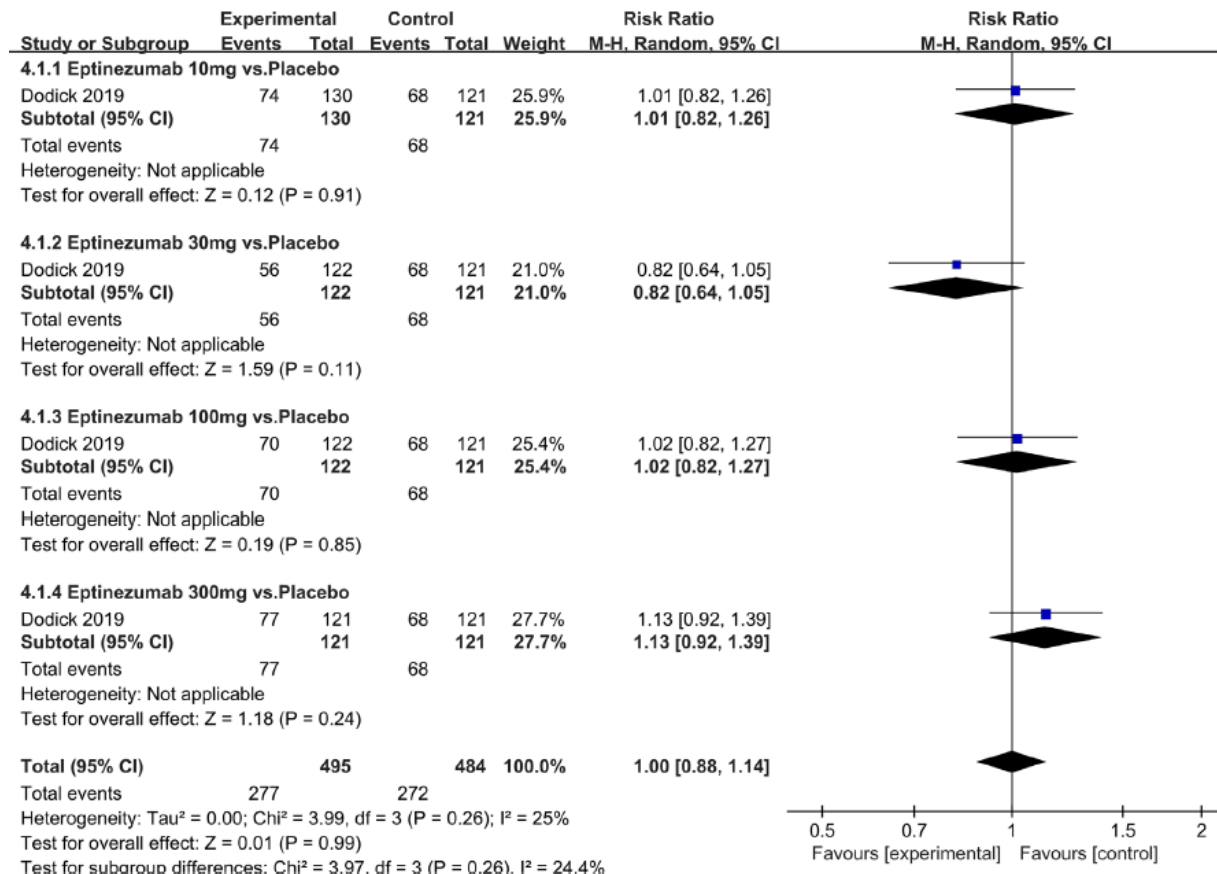
Forrest of number of patients  $\geq 50\%$  reduction from baseline in mean monthly migraine days in Galcanezumab group



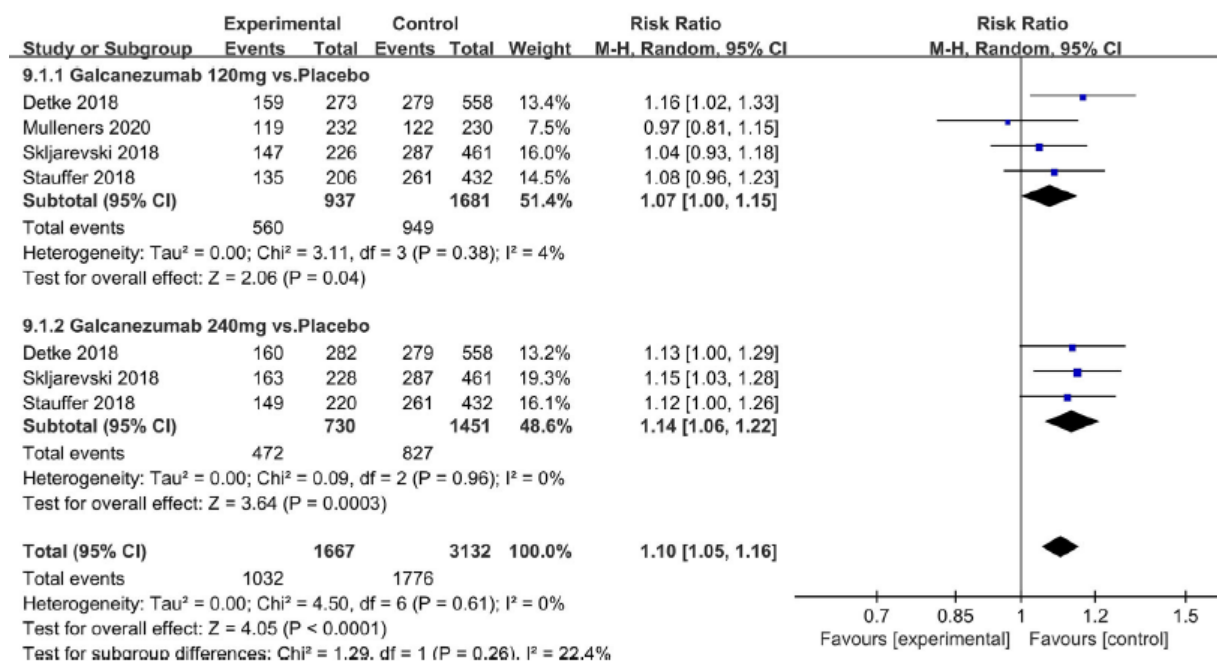
#### Forest of AEs in Erenumab group



#### Forest of AEs in Fremanezumab group



#### Forest of AEs in Eptinezumab group



#### Forest of AEs in Galcanezumab group

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

CGRP antagonists are significantly effective for migraine treatment; however, they are associated with various adverse events. Due to limitations with regards to quantity and

quality of the included studies, the above conclusions should be verified by more high quality studies.

#### *Kommentare zum Review*

- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials
- k. A. zur Patientencharakteristik der eingeschlossenen Studien
- Ergebnisse wurden nur für erstattungsfähige Arzneimittel berichtet
- Limitationen: (1) the included participants in most studies were almost middle-aged and young, with a majority of them being women and (2) the maximum follow-up time was 256 weeks, which is comparatively short to explore the long-term efficacies and safety of the CGRP antagonists on migraine treatment

---

#### **Frank F et al., 2021 [6].**

CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis.

Siehe auch

- Rafaelli B et al., 2023 [15]. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: topiramate

#### **Fragestellung**

In this systematic review and meta-analysis, we evaluated the efficacy as expressed with the 50% response rate for topiramate (TPM), botulinum toxin type A (BoNTA), and CGRP pathway monoclonal antibodies (mABs).

#### **Methodik**

##### Population:

- Episodic and chronic migraine

##### Intervention:

- Topiramate (TPM), botulinum toxin type A (BoNTA), and CGRP pathway monoclonal antibodies (mABs)

##### Komparator:

- Placebo

##### Endpunkte:

- Proportion of subjects reporting a reduction in migraine attack frequency or mean migraine days of 50%, 75% and/or 100%
- Reduction in migraine days or headache days

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the databases CENTRAL, EMBASE, and MEDLINE until 20 March 2020.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- JADAD score; we excluded studies with a JADAD score below 3

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Monoclonal antibodies n=19
- Topiramate n=7
- Botulinum toxin type A n=6

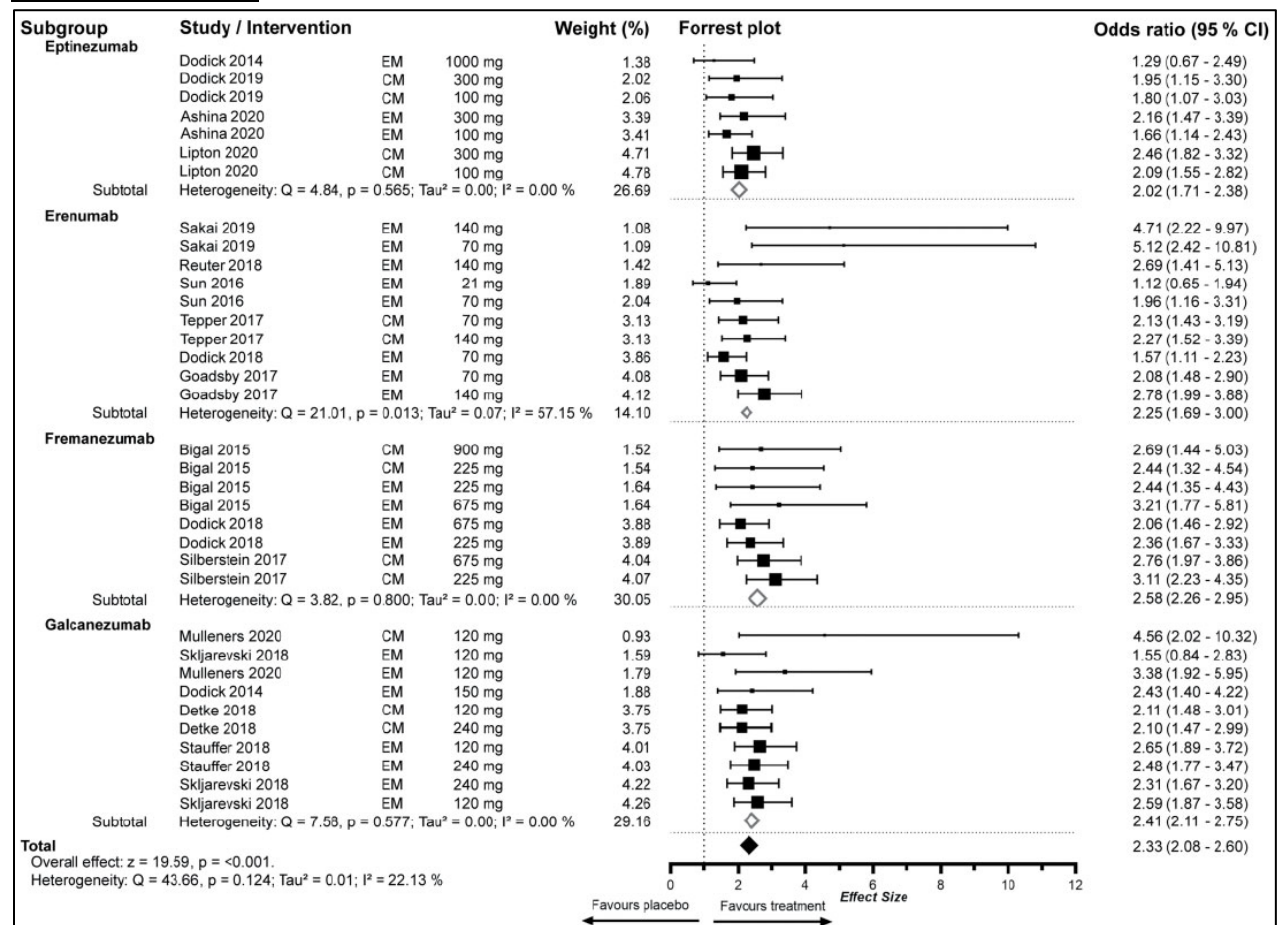
### Charakteristika der Population/Studien:

- Total summarized study population was 17,763 participants with 74.9% investigated in trials evaluating mABs, 11.2% in TPM trials and 13.9% in BoNTA studies.
- Mean patient age across all included studies varied between 21.6 to 46.2.
- The mean percentages of participants using concomitant preventative medication during the respective studies varied from 0.0% to 52.5%.
- The mean overall adverse-event rate and drop-out rate ranged from 21.4% to 90% and 0.0% to 62.6% respectively
- Date of publication ranged from 2014 to 2020 for mABs, 2003 to 2006 for TPM and 2000 to 2011 for BoNTA.

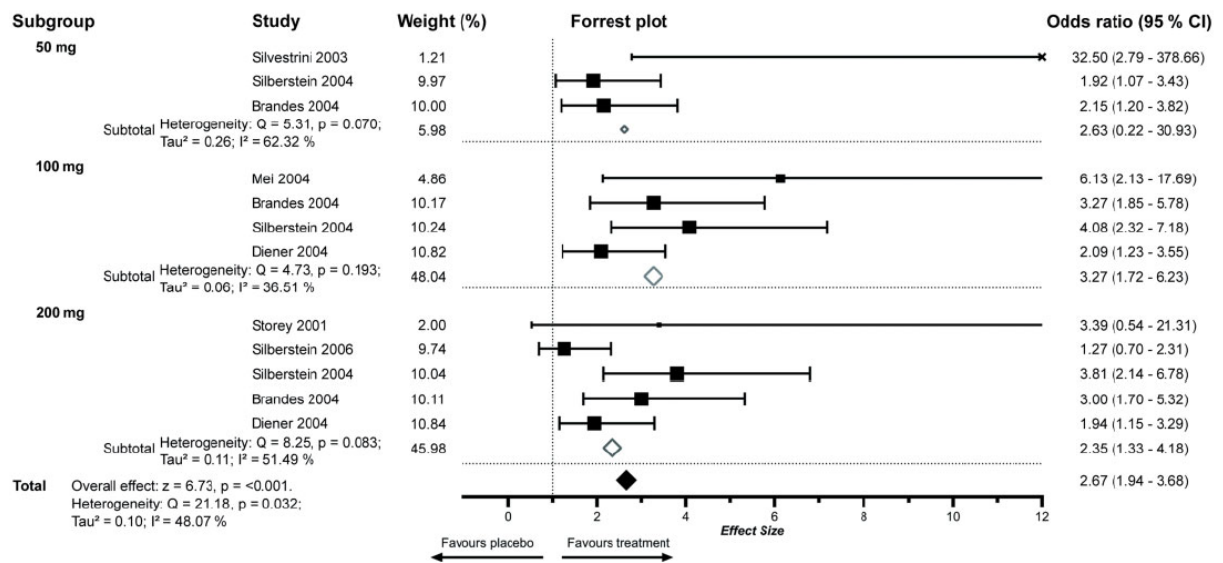
### Qualität der Studien:

- studies with a JADAD score below 3 were excluded

### Studienergebnisse:



### Meta-analysis of 50% response rates of mABs for the prevention of migraine



Meta-Analysis of 50% response rates of TPM separated by dosing regimens

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Topiramate, botulinum toxin type A and monoclonal antibodies showed higher odds ratios in achieving a 50% response rate compared to placebo. Topiramate numerically demonstrated the greatest effect size but also the highest drop-out rate.

### Kommentare zum Review

- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials, keine detaillierte Darstellung des Jadad-Scores für die eingeschlossenen Studien.
- Ergebnisse wurden nur für erstattungsfähige Arzneimittel berichtet

### Lampl C et al., 2023 [13]

European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 1: amitriptyline

### Fragestellung

The aim of this paper is to critically re-appraise the published trials assessing amitriptyline for migraine prophylaxis.

### Methodik

#### Population:

- migraine patients (adults)

#### Intervention:

- amitriptyline

#### Komparator:

- placebo

#### Endpunkte:

- proportion of patients who experience a 50% or more reduction in migraine days per month,
- migraine days per month
- adverse events leading to discontinuation

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, and ClinicalTrials.gov from inception to August 13, 2022

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed risk of bias by using a modified Cochrane RoB 2.0 tool and the certainty of evidence by using the GRADE approach.

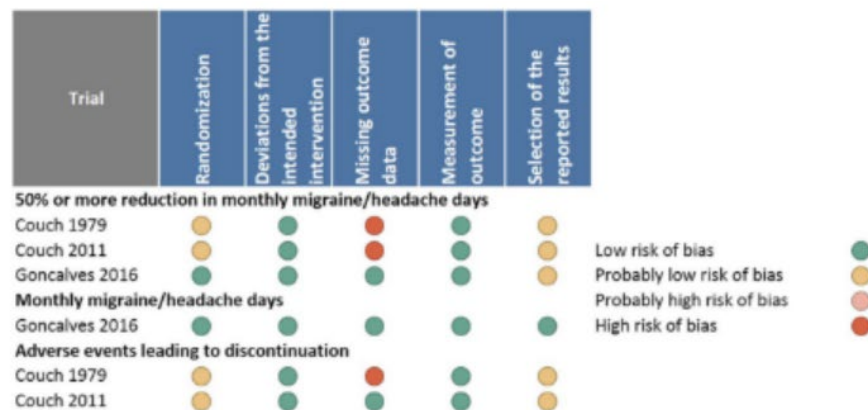
### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=3 RCTs (622 patients)
  - 31. Couch JR, Hassanein RS (1979) Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 36:695–699
  - 33. Couch JR (2011) Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. Headache 51(1):33–51
  - 34. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF (2016) Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. J Neurol Neurosurg Psychiatry 87(10):1127–1132

#### Charakteristika der Population und Qualität der Studien:

- More than three quarters of patients were middle-aged women.
- Two trials recruited patients with a minimum of two migraine days per month [31, 33] and one trial recruited patients with a minimum of 4 migraine days per month and a maximum of 15 headache days per month [34].
- Two out of three trials and one out of two trials were at high risk of bias due to missing outcome data for 50% or more reduction in monthly migraine days and adverse events leading to discontinuation, respectively.
- One trial, reporting on monthly migraine days, was at low risk of bias



**Fig. 3** Risk of bias ratings. Two out of three trials and one out of two trials were at high risk of bias due to missing outcome data for 50% or more reduction in monthly migraine days and adverse events leading to discontinuation, respectively. One trial, reporting on monthly migraine days, was at low risk of bias

### Studienergebnisse:

- 50% responder rate: moderate certainty evidence that amitriptyline increases the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days, compared to placebo (relative risk: 1.60 (95% CI 1.17 to 2.19); absolute risk difference: 165 more per 1,000 (95% CI 47 more to 327 more).
- Monthly migraine days: Only one trial, including 118 patients, reported on the reduction in monthly migraine days [34]. The trial was rated at low risk of bias. We found high certainty evidence that amitriptyline reduces monthly migraine days.
- Adverse events leading to discontinuation: Two trials, including 507 patients, reported on adverse events leading to discontinuation [31, 33]. One of the two trials was rated at high risk of bias due to missing outcome data [30]. We found moderate certainty evidence that amitriptyline probably increases the proportion of patients who discontinue due to adverse events compared to placebo. The certainty of evidence was downgraded by one level due to risk of bias

**Table 2** Amitriptyline compared to placebo for migraine prophylaxis

| Patient or population: migraine<br>Intervention: prophylaxis with amitriptyline<br>Comparison: placebo |                              |                                           |                          |                                           |                                                     |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--|
| Outcomes                                                                                               | N° of participants (studies) | Certainty of the evidence (GRADE)         | Relative effect (95% CI) | Anticipated absolute effects <sup>a</sup> |                                                     |  |
|                                                                                                        |                              |                                           |                          | Risk with placebo                         | Risk difference with Amitriptyline                  |  |
| 50% or more reduction in monthly migraine days                                                         | 389 (3 RCTs)                 | Moderate (downgraded due to risk of bias) | RR 1.60 (1.17 to 2.19)   | 275 per 1,000                             | 165 more per 1,000 (47 more to 327 more)            |  |
| Monthly migraine days                                                                                  | 118 (1 RCT)                  | High                                      | -                        | NA                                        | MD 1.2 migraine days fewer (2.1 fewer to 0.3 fewer) |  |
| Adverse events leading to discontinuation                                                              | 507 (2 RCTs)                 | Moderate (downgraded due to risk of bias) | RD 0.05 (0.01 to 0.10)   | 0 per 1,000                               | 50 more per 1,000 (10 more to 100 more)             |  |

CI confidence interval, MD mean difference, RR risk ratio, RD Risk difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

<sup>a</sup> The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis showed that amitriptyline may have a prophylactic role in migraine patients, however these results are far from robust. This warrants further large-scale research to evaluate the role of amitriptyline in migraine prevention.

### *Kommentare zum Review*

- Two of the three trials were industry-funded and performed in the USA [31, 33] and the third trial was funded by a public grant from Brazil [34].

---

### **Deligianni CI et al., 2023 [4]**

European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 2: flunarizine

#### **Fragestellung**

In this systematic review and meta-analysis, we aimed to identify and rate the evidence for efficacy of flunarizine, a repurposed, first- or second-line treatment for migraine prophylaxis.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adult patients with common migraine, classical migraine, migraine with aura, migraine without aura

##### Intervention:

- flunarizine

##### Komparator:

- placebo

##### Endpunkte:

- proportion of patients with a 50% or more reduction in migraine days per month
- change in migraine days per month
- adverse events leading to discontinuation.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, and ClinicalTrials.gov from inception to August 13, 2022

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- We assessed the risk of bias using a modified Cochrane RoB 2.0 tool.

#### **Ergebnisse**

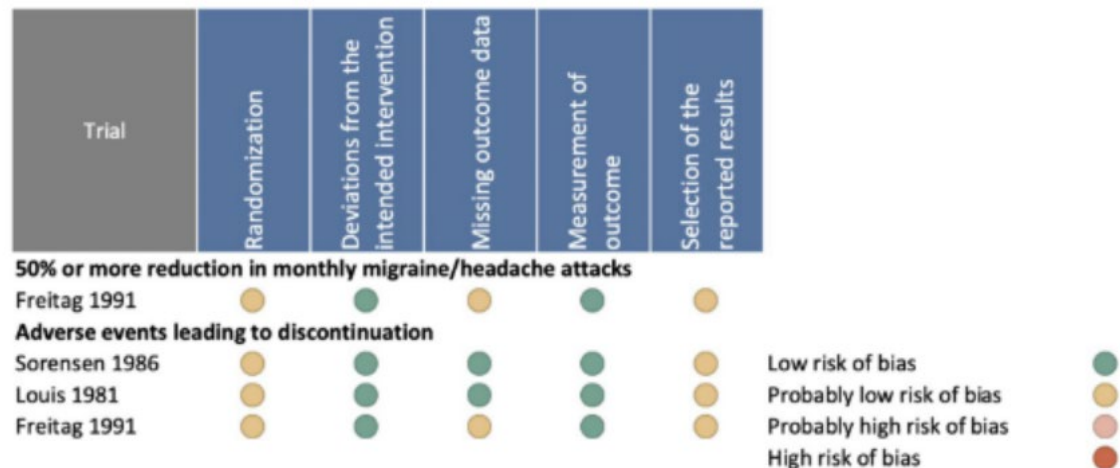
##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=3 RCTs (188 participants)
  - 21. Louis PA (1981) Double-blind Placebo-controlled Prophylactic Study of Flunarizine (Sibelium) in Migraine. Headache 21:235–239

- 24. Sørensen PS, Hansen K, Olesen J (1986) A placebo-controlled, doubleblind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. Cephalalgia 6:7–14
- 25. Freitag FG, Diamond S, Diamond M. A placebo controlled trial of flunarizine in migraine prophylaxis. Cephalalgia 11(suppl 11): 157–158.

### Charakteristika der Population und Qualität der Studien

- Most of the patients were females.



**Fig. 3** Risk of bias assessment

### Studienergebnisse:

- 50% responder rate: The outcome of 50% or more reduction in migraine days per month was not reported. One study reported on the 50% reduction in migraine attacks in favor of flunarizine with a low or probably low risk of bias [25]
- Monthly migraine days: No available data.
- Adverse events leading to discontinuation: We could only perform a quantitative analysis on AEs leading to discontinuation showing that significantly more participants treated with flunarizine discontinued treatment than those treated with placebo. In the pooled analysis, ten participants treated with flunarizine reported AEs but six withdrew from the treatment [21, 24, 25]. In the placebo arm, five participants reported AEs and three withdrew. This outcome was rated as low or probably low risk of bias for all three RCTs and of high certainty according to the GRADE approach. Mild daytime sedation and weight gain were the most common AEs leading to discontinuation [21, 24, 25]. However, several AEs such as dry mouth and stomach complaints as well as daytime sedation were also reported by patients treated with placebo [21].

**Table 2** Flunarizine compared to placebo for migraine prophylaxis

| <b>Patient or population: migraine</b><br><b>Intervention: prophylaxis with flunarizine</b><br><b>Comparison: placebo</b> |                                           |                                   |                          |                                                   |                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Outcomes                                                                                                                  | Nº of participants (studies)<br>Follow-up | Certainty of the evidence (GRADE) | Relative effect (95% CI) | Anticipated absolute effects<br>Risk with placebo | Risk difference with flunarizine        |
| 50% or more reduction in monthly migraine days                                                                            | No data                                   |                                   |                          |                                                   |                                         |
| Monthly migraine days                                                                                                     | No data                                   |                                   |                          |                                                   |                                         |
| Adverse events leading to discontinuation                                                                                 | 188 (3 RCTs)                              | High                              | RD 0.02 (-0.03 to 0.06)  | 0 per 1,000                                       | 20 more per 1,000 (30 fewer to 60 more) |

CI Confidence interval, RD Risk difference

GRADE Working Group grades of evidence: High certainty; we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Published flunarizine trials predate the recommended endpoints for evaluating migraine prophylaxis drugs, hence the lack of an adequate assessment for these endpoints. Further, modern-day, large-scale studies would be valuable in re-evaluating the efficacy of flunarizine for the treatment of migraines, offering additional insights into its potential benefits.

### Lampl C et al., 2023 [12]

The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis

Siehe auch

- Yang CP et al., 2021 [20]. Comparative Effectiveness and Tolerability of the Pharmacology of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor for the Prevention of Chronic Migraine: a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

### Fragestellung

While there are several trials that support the efficacy of various drugs for migraine prophylaxis against placebo, there is limited evidence addressing the comparative safety and efficacy of these drugs. We conducted a systematic review and network meta-analysis to facilitate comparison between drugs for migraine prophylaxis.

### Methodik

#### Population:

- episodic or chronic migraine in adults

#### Intervention:

- pharmacologic interventions for migraine prophylaxis (antidepressants, antiepileptics, antihypertensives, CGRP(r)mAbs, calcium channel blockers and gepants)

#### Komparator:

- placebo

### Endpunkte:

- Proportion of patients who experience a 50% or more reduction in migraine days per month, number of migraine days per month, and adverse events leading to discontinuation

### Recherche/Suchzeitraum:

- we searched MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, and ClinicalTrials.gov from inception to August 13, 2022

### Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2.0

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

73 RCTs

### Charakteristika der Population und Qualität der Studien

**Table 1** Trial characteristics

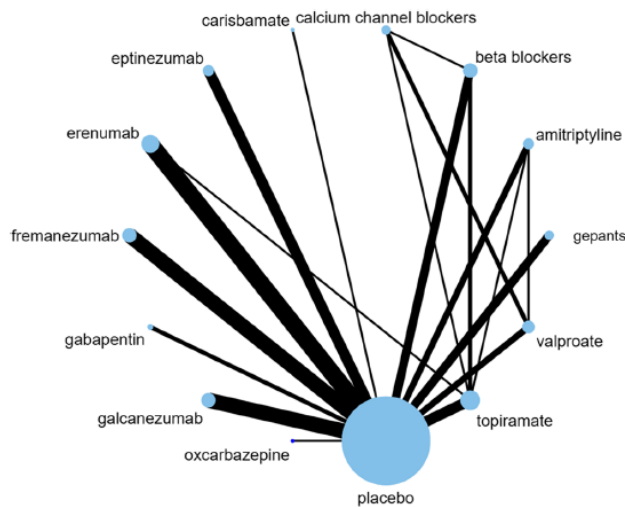
|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| <b>Registered</b>               | <b>44 (59%)</b> |
| <b>Funding</b>                  |                 |
| <b>Industry</b>                 | <b>54 (73%)</b> |
| Government                      | 4 (5%)          |
| Institution                     | 2 (3%)          |
| Not-for-profit                  | 0 (0%)          |
| None                            | 1 (1%)          |
| Not reported                    | 13 (17%)        |
| <b>Mean age</b>                 | 41              |
| <b>Male (%)</b>                 | 16%             |
| <b>Migraine with aura (%)</b>   | 18 (45%)        |
| <b>Prior prophylaxis (%)</b>    | 28 (49%)        |
| <b>Mean migraine days/month</b> | 11              |
| <b>Interventions</b>            |                 |
| <b>Amitriptyline</b>            | <b>7 (10%)</b>  |
| Beta-blockers                   | 13 (18%)        |
| Calcium Channel Blockers        | 8 (11%)         |
| Carbamazepine                   | 2 (3%)          |
| Eptinezumab                     | 5 (7%)          |
| Erenumab                        | 9 (13%)         |
| Fremanezumab                    | 7 (10%)         |
| Gabapentin                      | 2 (3%)          |
| Galcanezumab                    | 7 (10%)         |
| Gepants                         | 4 (6%)          |
| Oxcarbazepine                   | 1 (1%)          |
| Pregabalin                      | 1 (1%)          |
| Topiramate                      | 13 (18%)        |
| Valproate                       | 8 (11%)         |

| Trial                      | Randomization | Deviations from the intended intervention | Missing outcome data | Measurement of outcome | Selection of the reported results |
|----------------------------|---------------|-------------------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Allani 2021                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Ashina 2020                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Ashina 2022                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Bigal 2015                 | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Bigal 2015                 | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Bostani 2013               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Brandes 2004               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Cady 2009                  | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Camporeale 2018            | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Chowdhury 2021             | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Couch 1979                 | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Couch 2011                 | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Croop 2021                 | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Detke 2018                 | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Diener 1996                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Diener 2002                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Diener 2004                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Dodick 2009                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Dodick 2014 (galcanezumab) | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Dodick 2014 (eptinezumab)  | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Dodick 2018 (fremanezumab) | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Dodick 2018 (erenumab)     | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Dodick 2019                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Ferrari 2019               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Freitag 2002               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Goadsby 2020               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Goadsby 2020               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Goadsby 2017               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Goncalves 2016             | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Ho 2014                    | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Holroyd 2010               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Hu 2022                    | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Kalita 2013                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Klapper 1997               | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Lipton 2020                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Luo 2012                   | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Mansoureh 2008             | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Mathew 1995                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Mathew 2001                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Mulleners 2020             | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Reuter 2018                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Reuter 2022                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Sakai 2019                 | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Sakai 2020                 | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Sakai 2021 (chronic)       | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Sakai 2021 (episodic)      | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Silberstein 2004           | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Silberstein 2006           | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Silberstein 2008           | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Silberstein 2009           | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Silberstein 2012           | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Silberstein 2013           | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Silberstein 2017           | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Skjarevski 2018            | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Skjarevski 2018 (EVOLVE-2) | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Sudilovsky 1987            | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Sun 2016                   | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Takeshima 2021             | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Tepper 2017                | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |
| Wang 2021                  | ●             | ●                                         | ●                    | ●                      | ●                                 |

● Indicates a score for RoB 2.0 of 0% or more reduction in monthly migraine days

### Studienergebnisse:

- 50% or more reduction in monthly migraine days



- Fifty-seven trials with 26,378 patients reported on 50% or more reduction in monthly migraine days and could be incorporated into the network meta-analysis
- We found high certainty evidence that fremanezumab, eptinezumab, erenumab, galcanezumab, gepants, and topiramate increase the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days compared to placebo.
- We found moderate certainty evidence that beta-blockers, valproate, and amitriptyline probably increase the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days and that carisbamate and oxcarbazepine are probably not different than placebo.
- we found low certainty evidence that gabapentin may increase the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days and very low certainty evidence for calcium channel blockers.
- Fremanezumab appeared the most beneficial, with high certainty evidence that it increases the proportion of patients who experience a 50% or more reduction in monthly migraine days compared to gepants, topiramate, and carisbamate. Fremanezumab shows moderate certainty of superiority compared to amitriptyline, betablockers, calcium channel blockers, oxcarbezapine, galcanezumab, eptinezumab, erenumab, and valproate and low certainty evidence compared to gabapentin
- Monthly migraine/headache days
  - Sixty-two trials, including 29,156 patients, reported on monthly migraine or monthly headache days
  - We found high certainty evidence that, compared to placebo, fremanezumab, erenumab, galcanezumab, eptinezumab, gepants, topiramate, and beta-blockers reduce monthly migraine days, and that oxcarbazepine and gabapentin are not different from placebo
  - We also found moderate certainty evidence that valproate, amitriptyline, and calcium channel blockers are probably not different from placebo
- Adverse events leading to discontinuation
  - Sixty-six trials, including 29,327 patients, reported adverse events leading to discontinuation

- We found high certainty evidence that valproate and amitriptyline result in more adverse events leading to discontinuation, compared to placebo, and that erenumab is not different than placebo.
- We found moderate certainty evidence that topiramate, beta-blockers, oxcarbazepine, and gabapentin probably result in more adverse events and that frenanezumab, galcanezumab, eptinezumab, gepants, and carisbamate are probably not different from the trials on these drugs placebo
- We found low certainty evidence that calcium channel blockers may increase adverse events compared with placebo

| Drug                    | 50% reduction in monthly migraine days  | Monthly migraine days                             | Adverse events leading to discontinuation |
|-------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Baseline risk           | 275 per 1000                            | NA                                                | NA                                        |
| Results                 | Risk difference in 1000 people (95% CI) | Difference in mean monthly migraine days (95% CI) | Risk difference in 1000 people (95% CI)   |
| fremanezumab            | 341.1 more (219 to 493.23)              | 2.22 fewer (-2.8 to -1.65)                        | 3.9 more (-17.5 to 25.3)†                 |
| erenumab                | 206 more (122.7 to 306.74)              | 1.6 fewer (-2.05 to -1.6)                         | 0.3 more (-19.2 to 19.8)                  |
| galcanezumab            | 223.9 more (132 to 336.7)               | 1.97 fewer (-2.48 to -1.47)                       | 9.5 more (-11.5 to 30.4)†                 |
| eptinezumab             | 173 more (79.1 to 291.75)               | 1.85 fewer (-2.5 to -1.21)                        | 9.4 more (-15.3 to 34.2)†                 |
| gepants                 | 146.8 more (49.4 to 273.54)             | 1.12 fewer (-1.74 to -0.5)                        | 2.6 more (-27.2 to 32.4)†                 |
| topiramate              | 123.5 more (49.6 to 214.16)             | 0.73 fewer (-1.16 to -0.3)                        | 88.8 more (64.3 to 113.4) ‡               |
| beta-blocker            | 136.6 more (43.2 to 257.47)*            | 0.69 fewer (-1.21 to -0.17)                       | 23.9 more (-6.4 to 54.2)†                 |
| valproate               | 215 more (89.4 to 383.71)*              | 0.37 more (-0.44 to 1.19) *                       | 67.1 more (27.2 to 107)                   |
| amitriptyline           | 143.6 (36.7 to 287.08)*                 | 0.9 fewer (-1.91 to 0.1) *                        | 64 more (24.1 to 103.9)                   |
| carisbamate             | 67.7 fewer (-159.7 to 97.61)†           |                                                   | 2.6 more (-96.1 to 101.3)†                |
| oxcarbazepine           | 41.3 more (-118.1 to 362.44)†           | 0.37 more (-1.06 to 1.8)                          | 47.1 more (-54. to 149)†                  |
| gabapentin/pregabalin   | 80.2 more (-48.6 to 282.18)* †          | 0.03 more (-1.17 to 1.22)                         | 50.4 more (-15.5 to 116.4)†               |
| calcium channel blocker | 101 more (-5.4 to 249.4)* † ‡           | 0.65 fewer (-1.29 to -0.1) *                      | 33.5 more (-5.7 to 72.7) * †              |
| MCID/MID                | 15%                                     | 2 MMD                                             | 2%                                        |

#### GRADE ratings and interpretation

|          | Definitely more beneficial than placebo | Definitely more harmful than placebo | Definitely no different than placebo |
|----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| High     |                                         |                                      |                                      |
| Moderate | Probably more beneficial than placebo   | Probably more harmful than placebo   | Probably no different than placebo   |
| Low      | May be more beneficial than placebo     | May be more harmful than placebo     | May be no different than placebo     |
| Very low | We are very uncertain.                  |                                      |                                      |

### Anmerkung/Fazit der Autoren

We show that CGRP(r)mAbs have the highest efficacy and the lowest incidence of adverse events compared to placebo, closely followed by gepants. We also show that commonly used drugs, like amitriptyline, beta-blockers, and topiramate, appear not only be less effective than CGRP(r)mAbs and gepants, but they are associated with substantially higher risk of adverse events—an important issue since more than half of patients discontinue prophylactic migraine drugs within 6 months, attributed to poor efficacy and tolerability

### 3.3 Leitlinien

**Sacco S et al., 2022 [16].**

European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

A previous European Headache Federation (EHF) guideline addressed the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway to prevent migraine. Since then, randomized controlled trials (RCTs) and real-world evidence have expanded the evidence and knowledge for those treatments. Therefore, the EHF panel decided to provide an updated guideline on the use of those treatments.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrund dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to February 2022

##### LoE / GoR

- Grade approach

##### **Grading of the quality of evidence**

High  
⊕⊕⊕⊕

We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate  
⊕⊕⊕○

We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low  
⊕⊕○○

Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low  
⊕○○○

We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

##### **Strength of the recommendation**

Strong (↑↑)

the panel is confident that the desirable effects of adherence to a recommendation outweigh the undesirable effects

Weak (↑)

the panel concludes that the desirable effects of adherence to a recommendation probably outweigh the undesirable effects, but is not confident

## Recommendations

| Recommendation                                                                                                                                | Quality of evidence <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                        | Strength of the recommendation |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| In individuals with episodic migraine we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment               | Eptinezumab 100 mg and 300 mg (q): moderate ⊕⊕⊕○<br>Erenumab 70 mg (m) and 140 mg (m): high ⊕⊕⊕⊕<br>Fremanezumab 225 (m) and 675 (q): high ⊕⊕⊕⊕<br>Galcanezumab 120 mg (m) + 240 mg (ld): high ⊕⊕⊕⊕                                                     | Strong<br>↑↑                   |
| In individuals with chronic migraine we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment                | Eptinezumab 100 mg and 300 mg (q): high ⊕⊕⊕⊕<br>Erenumab 70 mg (m): high ⊕⊕⊕⊕<br>Erenumab 140 mg (m): moderate ⊕⊕⊕○<br>Fremanezumab 225 mg (m): moderate ⊕⊕⊕○<br>Fremanezumab 675 mg (q): high ⊕⊕⊕⊕<br>Galcanezumab 120 mg (m) + 240 mg (ld): high ⊕⊕⊕⊕ | Strong<br>↑↑                   |
| In individuals with episodic or chronic migraine we recommend erenumab over topiramate as preventive treatment because of better tolerability | Low ⊕⊕○○                                                                                                                                                                                                                                                | Strong<br>↑↑                   |

(m) indicates monthly, (q) indicates quarterly, ld indicates loading dose

<sup>a</sup> For drugs with differences in the quality of evidence across the different outcomes we provided the overall rating according to the highest quality of evidence since the risk of bias was considered minor

### Evidence-based recommendation – question 1

*In individuals with episodic migraine, is preventive treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway as compared to placebo, effective and safe?*

In individuals with episodic migraine, we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment

Quality of evidence: moderate to high

Strength of the recommendation: strong

References: 7–10, 15, 16, 18, 21, 24–26, 28, 29

### Evidence-based recommendation – question 2

*In individuals with chronic migraine, is preventive treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway as compared to placebo, effective and safe?*

In individuals with chronic migraine, we recommend eptinezumab, erenumab, fremanezumab and galcanezumab as preventive treatment

Quality of evidence: moderate to high

Strength of the recommendation: strong

References: 8, 11, 13, 17, 19, 20, 22, 23, 27, 29

### Evidence-based recommendation – question 3

*In individuals with migraine, is preventive treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway, as compared to another migraine preventive treatment, more effective and/or tolerable?*

In individuals with episodic or chronic migraine we recommend erenumab over topiramate as preventive treatment

Quality of evidence: low

Strength of the recommendation: strong

References: 14

## Expert Consensus Statements

| Question                                                                                                                                                      | Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. When should treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway be offered to individuals with migraine?                                       | In individuals with migraine who require preventive treatment, we suggest monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway to be included as a first line treatment option.                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2. How should other preventive treatments be managed when using monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in individuals with migraine?                | In individuals with episodic or chronic migraine there is insufficient evidence to make suggestions regarding the combination of monoclonal antibodies targeting the CGRP with other preventatives to improve migraine clinical outcomes                                                                                                                                                                       |
| 3. When should treatment efficacy in individuals with migraine on treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be firstly evaluated?                        | In individuals with episodic or chronic migraine who start a new treatment with one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway we suggest evaluating efficacy after a minimum of 3 consecutive months on treatment                                                                                                                                                                                         |
| 4. When should treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies be paused in individuals with migraine?                                                         | In individuals with episodic or chronic migraine we suggest considering a pause in the treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway after 12-18 months of continuous treatment. If deemed necessary, treatment should be continued as long as needed. In individuals with migraine who pause treatment, we suggest restarting the treatment if migraine worsens after treatment withdrawal. |
| 5. Should individuals with migraine and medication overuse offered treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?                           | In individuals with migraine and medication overuse, we suggest offering monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6. In individuals with migraine who are non-responders to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, is switching to a different antibody an option? | In individuals with migraine with inadequate response to one monoclonal antibody targeting the CGRP pathway, there is insufficient evidence on the potential benefits of antibody switch but switching may be an option.                                                                                                                                                                                       |
| 7. In which individuals with migraine is caution suggested when considering treatment with monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway?                  | We suggest avoiding monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway in pregnant or nursing women. We suggest caution and decision on a case-by-case basis in the presence of vascular disease or risk factors and Raynaud phenomenon. We suggest caution in erenumab use in individuals with migraine with history of severe constipation.                                                                    |

## Referenzen aus Leitlinien

### Question 1:

7. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V et al (2018) ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 38(6):1026–1037
8. Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S et al (2020) Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 19(10):814–825
9. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY (2018) Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 38(8):1442–1454
10. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR (2018) Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75(9):1080–1088
11. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R et al (2019) 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* 394(10203):1030–1040
12. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al (2018) Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 319(19):1999–2008
13. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T et al (2017) Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 377(22):2113–2122
14. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S et al (2022) Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 42(2):108–118
15. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD et al (2018) 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* 392(10161):2280–2287
16. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M et al (2016) Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 15(4):382–390
17. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC et al (2015) Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 14(11):1091–1100

18. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R et al (2015) Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 14(11):1081–1090
19. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S et al (2017) Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 16(6):425–434
20. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J et al (2019) Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* 39(9):1075–1085
21. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J et al (2020) Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 40(3):241–254
22. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J et al (2020) Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 94(13):e1365–e1377
23. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK (2018) Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 91(24):e2211–e2221
24. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F et al (2017) A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 377(22):2123–2132
25. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, Hirata K, Lenz R, Wang Y et al (2019) A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. *Headache* 59(10):1731–1742
26. Wang SJ, Roxas AA Jr, Saravia B, Kim BK, Chowdhury D, Riachi N et al (2021) Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: the EMPOWER study. *Cephalalgia* 41(13):1285–1297
27. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T et al (2021) Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* 61(7):1092–1101
28. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X et al (2021) Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* 61(7):1102–1111
29. Takeshima T, Sakai F, Hirata K, Imai N, Matsumori Y, Yoshida R et al (2021) Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 61(6):927–935

---

## **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2018; Revised September 2022 [17].**

Pharmacological management of migraine - A national clinical guideline  
*Healthcare Improvement Scotland (HIS)*

### **Zielsetzung**

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the acute and prophylactic management of adults with migraine using pharmacological therapies or devices. The focus is on adults with acute migraine and preventative treatment in patients with episodic or chronic migraine and medication-overuse headache. Studies of children with migraine were not included, however the recommendations could be considered for treating adolescents with migraine.

The guideline excludes complementary, physical and psychological therapies, and specialist surgical interventions.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Update: This guideline updates and replaces section 6 of SIGN 107: Diagnosis and management of headache in adults.
- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

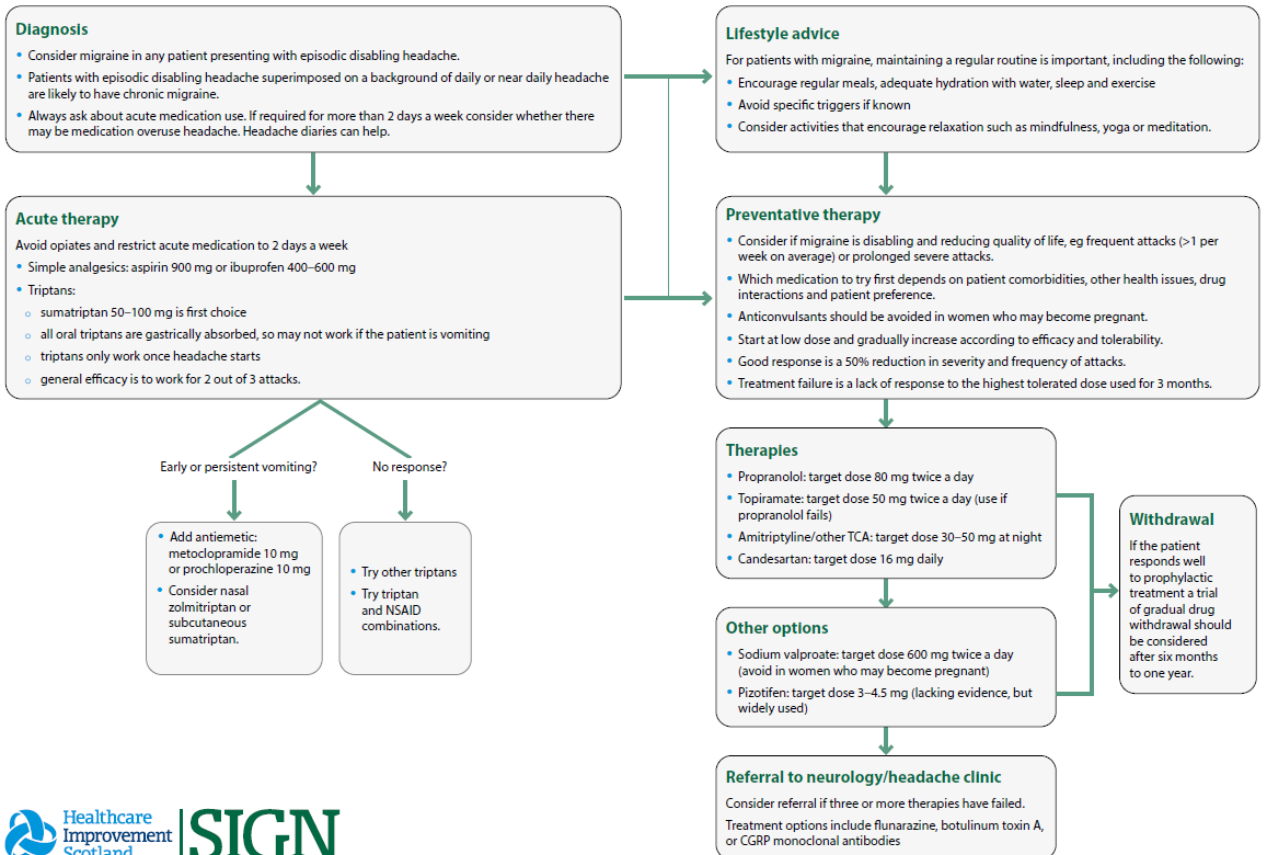
- Systematic literature review: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2011–2016. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.
- Literature search for patient issues: Databases searched include Medline, Embase, Cinahl and PsycINFO, and the results were summarised by the SIGN Patient Involvement Officer and presented to the guideline development group.
- For the update a search was conducted using Medline, Embase and the Cochrane Library, year range 2016–2022.

#### LoE & GoR

| KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LEVELS OF EVIDENCE                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 1 <sup>++</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 1 <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 1 <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2 <sup>++</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies<br>High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2 <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 2 <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Non-analytic studies, eg case reports, case series                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Expert opinion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| RECOMMENDATIONS                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>R</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good. |
| <b>R</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.                                        |
| GOOD-PRACTICE POINTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ✓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## Pharmacological prevention of migraine

### SIGN 155: Pharmacological management of patients with migraine. Treatment pathway



## 4.2 BETA BLOCKERS

### Empfehlung: Propranolol (80–160 mg daily) is recommended as a first-line prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

A well-conducted systematic review identified a large number of trials on the use of beta blockers for prophylaxis of migraine, mostly from the 1980s. The individual trials were rated as low quality and of short duration (<3 months). [46] Propranolol (80–160 mg) reduced the frequency of episodic migraine by  $\geq 50\%$  compared to placebo (NNT=4, 95% CI 3 to 7). [46] Metoprolol (200 mg daily, slow release) reduced migraine severity, but no consistent benefits in reduction of migraine frequency or use of acute analgesics was shown. [46] Atenolol 50–200 mg daily was reported to reduce frequency of episodic migraine and use of acute therapies. [46] Direct comparative trials of the effectiveness of propranolol with other medications used for migraine prevention in patients with episodic and chronic migraine were of low quality due to risk of bias and failure to analyse data according to intention-to-treat principles. Within these constraints the likelihood of a 50% reduction in headache frequency did not differ between propranolol and topiramate. Propranolol was better than nifedipine but there was no clear evidence to suggest it was better than other beta blockers such as metoprolol and timolol. Similarly there was no difference when compared to amitriptyline or nortriptyline. The use of combined tricyclic antidepressant and propranolol was no better than propranolol monotherapy. [46] Propranolol use led to treatment side effects more commonly than placebo and specific adverse events leading to discontinuation included nausea (43 per 1,000 treated) and diarrhoea (89 per 1,000 treated). [46] However, it is a well-established therapy and is widely used in NHS Scotland. Beta blockers should be used with caution if the patient has a history of asthma. [17] Patients using rizatriptan and propranolol should be given a maximum dose of 5 mg rizatriptan as propranolol increases the plasma concentration of rizatriptan. Rizatriptan should not be taken within two hours of taking propranolol. [17] (LoE: 1++)

### 4.3 TOPIRAMATE

Empfehlung: Topiramate (50–100 mg daily) is recommended as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: Before commencing treatment women who may become pregnant should be advised of the associated risks of topiramate during pregnancy, the need to use effective contraception and the need to seek further advice on migraine prophylaxis if pregnant or planning a pregnancy.

Three systematic reviews reported on the efficacy of topiramate compared to placebo in patients with episodic and chronic migraine. [46–48] Pooled analysis from nine RCTs (1,700 patients; treatment duration 4–52 weeks) comparing topiramate to placebo reported use of topiramate resulted in twice as many patients reporting a  $\geq 50\%$  reduction in headache frequency (RR 2.02, 95% CI 1.57 to 2.60; NNT=4, 95% CI 3 to 6), one less headache per 28 days and an improvement in quality of life outcomes. [48] In patients with chronic migraine, low-quality evidence suggests that topiramate reduces monthly migraine days, frequency of associated symptoms and is more effective in reducing monthly migraine attacks by 25% when compared to placebo. [46] Topiramate also improved quality of life and migraine-related disability scores. [46] Topiramate at doses of 50–200 mg daily is effective in reducing monthly migraine frequency and monthly migraine days by 50% or more (absolute reduction of five migraine days/month for topiramate at a dose of 100 mg/day). [46] Meta-analysis of three trials that used multiple doses of topiramate demonstrated that 200 mg daily is no more effective than 100 mg daily. [48] Improvement in quality of life measures, general health status, self-reported vitality and use of acute drugs was also reported. [46] In seven trials of topiramate versus active comparators (amitriptyline, flunarizine, propranolol, sodium valproate and relaxation) topiramate was found to be no better than any comparator except for a small, but significant, benefit over sodium valproate. However, these trials were underpowered and further evidence is needed to confirm these findings. [48] (LoE: 1++)

Topiramate 100 mg daily was associated with a higher rate of adverse events than placebo, although these were mild to moderate. [47, 48] Adverse effects include nausea, paraesthesia, anorexia and weight loss. [47–49] Cognitive adverse effects are common, vary in severity, tend to be dose-related and often define drug tolerability. [50] As depression is also a common side effect, topiramate should be used with caution in patients with depression. [17] Exposure to topiramate during the first trimester of pregnancy has an increased risk of abnormal oral cleft development in infants (OR 6.2, 95% CI 3.13 to 12.51). [51] It should not be used by women who are breastfeeding as it can be present in breast milk. [17] (LoE: 1++, 1+, 4)

### 4.4 TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS

Empfehlung: Amitriptyline (25–150 mg at night) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.

Empfehlung: In patients who cannot tolerate amitriptyline a less sedating tricyclic antidepressant should be considered.

TA systematic review reported patients with episodic migraine (on average 4.7 migraines per month) treated with tricyclic antidepressants (TCAs) experienced a reduction of 1.4 headaches per month. [52] Study duration varied from four to 24 weeks and the studies were rated as having a high risk of bias. [52] The average dose of TCA used was 50% of the maximum dose (eg the dose range for amitriptyline was 10 mg to 150 mg with a pooled mean dose of 80 mg). In most studies doses were titrated. There was some evidence that higher doses resulted in greater benefit but the difference between higher and lower doses was not significant. Patients with episodic migraine taking TCAs had an 80% chance of a 50% improvement in headaches (RR 1.80, 95% CI 1.24 to 2.62) compared to placebo. There was a small ongoing reduction in headache frequency with continued treatment with TCAs. [52] (LoE: 1++, 1+)

A further meta-analysis found that amitriptyline (100 mg) was more effective than placebo in achieving a  $\geq 50\%$  reduction in headache frequency but more so in those with higher headache frequencies. This was based on low-quality evidence. [46] In comparative trials, low-dose (eg an average amitriptyline dose of 50 mg) TCAs were more likely to produce at least a 50% improvement in episodic migraine headache frequency than SSRIs. Studies comparing beta blockers and TCAs, amitriptyline and topiramate, and amitriptyline and flunarizine found no difference in the likelihood of gaining a 50% reduction in headache attacks. However there are relatively few trials and most were underpowered to assess clinical equivalence. [46] (LoE: 1++)

Across 37 studies of various TCAs, only dry mouth and drowsiness were reported as more frequent in the TCA group than the placebo group. Some TCAs are less sedating than others. [17] Withdrawal from treatment due to an adverse event was similar between patients taking placebo or TCA. [52] (LoE: 1+)

#### 4.5 CANDESARTAN

**Empfehlung: Candesartan (16 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.**

A systematic review identified two small RCTs of moderate quality that demonstrated the efficacy of candesartan (16 mg).<sup>53</sup> One of the studies reported a relative reduction of 26% in headache days.<sup>54</sup> In the other study, candesartan had similar efficacy to propranolol 160 mg for the secondary outcome of  $\geq 50\%$  reduction in migraine days (proportion of responders: 43% for candesartan, 40% for propranolol and 23% for placebo).<sup>55</sup> Candesartan is usually well tolerated and early trial data suggested no increase in the rate of adverse events compared to the placebo rate.<sup>54</sup> (LoE: 1+)

The evidence base for candesartan is small and further trials are unlikely to be conducted. However, candesartan is a widely used and inexpensive drug with a good side-effect profile, and no potential cognitive effects.

#### 4.6 SODIUM VALPROATE

**Empfehlung: Sodium valproate (400–1,500 mg daily) can be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.**

**Empfehlung: Prescribers should be aware that sodium valproate is associated with an increased risk of foetal malformations and poorer cognitive outcomes in children exposed to valproate in utero. For women who may become pregnant sodium valproate should only be considered as a prophylactic treatment when:**

- other treatment options have been exhausted
- patients are using adequate contraception.

For patients with episodic migraine, sodium valproate is more effective than placebo providing a  $\geq 50\%$  reduction in headache frequency over eight to twelve weeks (RR 2.83, 95% CI 1.27 to 6.31; NNT=3, 95% CI 2 to 9) in pooled data from two small trials (n=63), using doses ranging from 400–1500 mg daily. [56] There was no difference in efficacy when compared to flunarizine, and sodium valproate 500 mg was not as effective as high-dose topiramate (400 mg) in pooled analysis of two small trials. [56] There was variable reporting on adverse effects in the trials included in the Cochrane review. Those reported were mild but common and included fatigue, dizziness, tremor and weight gain. [56] Children exposed to sodium valproate in utero are at high risk of serious developmental disorders and congenital malformations, so it should not be used by pregnant women. [57] Sources of further advice for prescribing sodium valproate for women who may become pregnant are available in section 7.2 and the MHRA patient information card and checklist can be found in Annex 4. Sodium valproate is unlicensed for the treatment of patients with migraine (see section 1.3.2). (LoE: 1++)

#### 4.7 CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

**Empfehlung: Flunarizine (10 mg daily) should be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.**

Low-quality studies, mostly from the 1980s and of variable design and size, reported some, but not consistent, benefit from verapamil, nimodipine, nifedipine or nicardipine over placebo in patients with episodic or chronic migraine. [46, 53] (LoE: 1++, 1+)

Meta-analysis of seven trials of flunarizine at a dose of 10 mg daily reported a moderate benefit in patients with episodic migraine compared to placebo. The standardised mean difference (SMD) for reduction in headache frequency was -0.60 (95% CI -1.2 to 0.005) at eight weeks and -0.84 (95% CI -1.3 to 0.34) at 12 weeks. No significant benefit was found at four weeks.<sup>53</sup> The trials included in the meta-analysis were small. (LoE: 1+)

Comparative trial data was limited, but there is some evidence that flunarizine has similar efficacy to propranolol, topiramate and sodium valproate. [53, 58] (LoE: 1++)

Flunarizine is often well tolerated.<sup>58</sup> Depression is a possible side effect, so it should be used with caution in patients with depression. [58, 59] [...] Clinicians should be familiar with the side-effect profile. [59]

#### 4.9 GABAPENTIN AND PREGABALIN

**Empfehlung: Gabapentin should not be considered as a prophylactic treatment for patients with episodic or chronic migraine.**

There is limited evidence from two small trials of gabapentin that high doses (1,800–2,400 mg) are significantly superior to placebo for patients with episodic migraine, but the pooled data from six trials of gabapentin (1,000

patients) suggest no consistent benefit over placebo in the prophylaxis of adults with episodic migraine at any dose.<sup>61</sup> (LoE: 1++)

Adverse effects were common, particularly with high doses of gabapentin, including fatigue, dizziness, flulike symptoms, somnolence and cognitive disturbance.<sup>61</sup> (LoE: 1++)

There is a lack of evidence on the use of pregabalin in patients with episodic migraine.<sup>61</sup> (LoE: 1++)

If migraine is part of a chronic pain syndrome, further advice on the use of pregabalin is available in SIGN 136: Management of chronic pain.<sup>62</sup>

Use of gabapentin or pregabalin is associated with increased risk of addiction.<sup>63</sup> (LoE: 4)

#### 4.10 ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

A systematic review identified one trial of 60 patients with episodic migraine (with or without hypertension), where 12 weeks of treatment with lisinopril was better than placebo in reducing migraine days/severity and body pain, but did not reduce use of acute therapies.<sup>46</sup> Another small RCT (n=24) found captopril reduced headache and improved depression over 32 weeks.<sup>46</sup> (LoE: 1++)

#### 4.11 SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS AND SEROTONIN NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITORS

A Cochrane review identified 11 RCTs of the use of SSRIs and one RCT of venlafaxine, a serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) for the management of patients with migraine.<sup>64</sup> Most of the studies were considered poor in quality, due to incomplete reporting of adverse events, lack of adequate follow up, lack of power and inconsistent use of outcome events. Overall, there was a lack of evidence to support the use of SSRIs or venlafaxine for migraine prophylaxis. One trial suggested that venlafaxine had similar efficacy to amitriptyline but was better tolerated.<sup>64</sup> (LoE: 1++)

#### 4.12 OTHER ANTIEPILEPTICS

A Cochrane review found no consistent evidence of efficacy in patients with episodic migraine for acetazolamide, lamotrigine, clonazepam, oxcarbazepine, vigabatrin or zonisamide when compared to placebo.<sup>65</sup> Levetiracetam 1,000 mg daily was superior to placebo in reducing headache frequency and in the proportion of headache responders, but was not superior to topiramate 100 mg daily in reducing headache frequency. Further trials are needed to determine its efficacy. Carbamazepine was superior to placebo in the proportion of responders, which was deemed clinically significant, but high rates of adverse events were noted.<sup>65</sup> (LoE: 1++)

#### 4.13 BOTULINUM TOXIN A

Empfehlung: Botulinum toxin A is not recommended for the prophylactic treatment of patients with episodic migraine.

Empfehlung: Botulinum toxin A is recommended for the prophylactic treatment of patients with chronic migraine where medication overuse has been addressed and patients have been appropriately treated with three or more oral migraine prophylactic treatments.

**GOOD-PRACTICE POINT:** Botulinum toxin A should only be administered by appropriately trained individuals under the supervision of a headache clinic or the local neurology service.

Systematic reviews on the efficacy of botulinum toxin A are based mainly on two large multicentre RCTs, the Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) 1 and PREEMPT 2. Both trials were conducted in patients with chronic migraine over 24 weeks. Patients received two sets of injections at 12 week intervals, followed by an open label phase. [46, 66, 67] In PREEMPT 1 the primary endpoint of reduction in headache episodes from baseline compared to placebo was negative. However, there was significant reduction in secondary endpoints of headache days with botulinum toxin A versus placebo (-7.8 v -6.4; p=0.006) and migraine days (-7.6 v -6.1; p=0.002). [68] In PREEMPT 2 the primary endpoint was changed (prior to completion of the trial and before analysis) to reduction in headache days. It was stated that this was a better measure than headache episodes in patients with chronic migraine due to the prolonged, continuous nature of their headaches. There was a significant reduction in both headache days for botulinum toxin A versus placebo (-9.0 v -6.7; p<0.001) and migraine days (-8.7 v -6.3; p<0.001) compared with baseline. There was also a significant reduction in headache episodes in PREEMPT 2 for botulinum toxin A versus placebo (-5.3 v -4.6; p=0.003). [69] Post hoc analysis of pooled data from both trials of those patients who had previously used three or more migraine preventatives reported a bigger difference, compared to placebo, in headache days and migraine days for botulinum toxin A (-7.4 v -4.7; p<0.001) and migraine days (-7.1 v -4.3; p<0.001) compared with baseline. [70] (LoE: 1++, 1+)

In both PREEMPT trials about two thirds of the patients overused abortive treatments. In such patients MOH should be addressed first (see section 5). However, in patients where treatment of MOH has been unsuccessful, botulinum

toxin A should still be considered. A meta-analysis of trials of patients with episodic migraine or tension-type headache found no difference in efficacy compared to placebo. [66] (LoE: 1+)

Five individual RCTs provided low-strength evidence about the comparative effectiveness of botulinum toxin A versus other drugs for chronic migraine prevention in 350 adults ages 18–65 with 12–24 migraine days per month. No significant differences in likelihood of migraine prevention or improvement in migraine disability assessment were found for botulinum toxin A compared to topiramate. Absolute scores of the Headache Impact Test were significantly better with topiramate than botulinum toxin A, however, the need for acute drugs did not differ between the two. A single RCT examined the comparative effectiveness of botulinum toxin A versus divalproex sodium and found no differences between the two drugs for migraine prevention, migraine-related disability, or quality of life. [46] (LoE: 1++)

Adverse events were slightly more common in patients injected with botulinum toxin A compared to placebo (RR 1.25, 95% CI, 1.14 to 1.36), although they were not more likely to withdraw from the study as a result. Adverse events included ptosis, muscle weakness, neck pain and stiffness, paraesthesia and skin tightness. [46, 66] (LoE: 1++, 1+)

Botulinum toxin A (Botox®) has been accepted with restricted use in NHS Scotland for adults with chronic migraine (headaches on at least 15 days per month of which at least eight days are with migraine) whose condition has failed to respond to ≥3 prior oral prophylactic treatments, where medication overuse has been appropriately managed. [70] This was based on clinical effectiveness and a cost-utility analysis (Markov model) which compared botulinum toxin A to best supportive care, over a three-year time horizon. [...] Botulinum toxin A is required to be administered by appropriately trained personnel in hospital specialist centres, which may have implications for service delivery.

#### 4.14 CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE MONOCLONAL ANTIBODIES

Empfehlung: Erenumab, fremanezumab and galcanezumab are recommended for the prophylactic treatment of patients with chronic migraine where medication overuse has been addressed and patients have not benefitted from appropriate trials of three or more oral migraine prophylactic treatments.

Empfehlung: Fremanezumab and galcanezumab can be considered for the prophylactic treatment of patients with episodic migraine where medication overuse has been addressed and patients have not benefitted from appropriate trials of three or more oral migraine prophylactic treatments.

Three calcitonin-gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies are available for use in NHS Scotland. Erenumab targets the CGRP receptor. Fremanezumab and galcanezumab target the CGRP ligand. All are provided by monthly subcutaneous injections. Fremanezumab can also be given quarterly. A further CGRP monoclonal antibody, eptinezumab, also targets the CGRP ligand. It is only available as a quarterly intravenous infusion and is not currently available for use in NHS Scotland.

Meta-analyses have demonstrated the effectiveness of CGRP monoclonal antibodies, with significant reductions in monthly migraine days (MMDs) compared to placebo in patients with episodic and chronic migraine.114-118 The meta-analyses included RCTs of each therapy as described below. Studies of the three CGRP monoclonal antibodies available in NHS Scotland varied in the number of preventives participants were allowed to have tried prior to inclusion in the trial (LoE1++)

Two RCTs assessed the efficacy of erenumab in patients with episodic migraine: STRIVE and ARISE.119,120 A further RCT, LIBERTY, assessed its efficacy in patients with harder-to-treat episodic migraine (defined as prior failure of 2–4 migraine preventive agents).121 The majority of participants in these RCTs had a higher frequency of episodic migraine (8–14 days per month). There was a significant reduction in MMDs compared to placebo at 12 weeks in both STRIVE (-3.2 with 70 mg vs -3.7 with 140 mg vs -1.8 with placebo p<0.001) and ARISE (-2.9 with 70 mg vs -1.8 with placebo p<0.001).119,120 There was a ≥50% reduction in MMDs in 43.3% of participants with 70 mg and in 50% with 140 mg in STRIVE, and in 39.7% in ARISE.119,120 In the harder-to-treat population (LIBERTY) the reduction in MMDs with 140 mg at 12 weeks was lower (-1.8), but there was a much smaller placebo rate (-0.2), p=0.004. A ≥50% reduction in MMDs was reported in 30% of participants with 140 mg compared to 14% with placebo.121 (LoE1++)

In patients with chronic migraine, a high-quality phase 2 RCT of erenumab reported a significant reduction in MMDs compared to placebo at 12 weeks (-6.6 with 70 mg vs -6.6 with 140 mg vs -4.2 with placebo, p<0.001) from a baseline of 18 MMDs.122 There was a ≥50% reduction in MMDs in 40% of participants with 70 mg and in 41% with 140 mg. Forty-one percent of patients enrolled in the study overused abortive treatments, reflecting clinical experience where medication overuse headache remains common in patients presenting with chronic migraine (see section 5). (LoE1++)

A follow-up study of a phase 2 RCT in patients with episodic migraine showed that reductions in MMDs were sustained.130,131 Those in the placebo group were transferred onto 70 mg erenumab monthly and achieved a similar reduction in MMDs by week 16 compared to the group originally randomised to 70 mg. The 70 mg dose was

continued to week 64 and then increased to 140 mg. The mean change in MMDs from a baseline of 8.7 MMDs was -5.3 at 5 years and a  $\geq 50\%$  reduction was achieved in 71% of participants. 130 (LoE2++)

The HALO episodic migraine trial compared monthly doses of fremanezumab (225 mg) to quarterly doses (675 mg) or placebo. The baseline number of migraine days was  $8.9 \pm 2.6$  for the cohort receiving a monthly dose and  $9.3 \pm 2.7$  for the quarterly cohort, indicating that the majority of participants had a higher frequency of episodic migraine. There was a significant reduction in MMDs (-3.7 in the group who received monthly fremanezumab (225 mg) vs -3.4 with quarterly fremanezumab (675 mg), vs -2.2 with placebo ( $p < 0.001$ )).<sup>123</sup> In the open-label extension study, which included episodic migraine, chronic migraine and new enrollees, this increased to -5.1 MMDs with the monthly dose and -5.2 with the quarterly dose at 12 months in the episodic migraine cohort.<sup>132</sup> There was a  $\geq 50\%$  reduction in MMDs in 41% of participants with the monthly dose and in 44.4% with the quarterly dose, which increased to 68% and 66% respectively at 12 months.<sup>123,132</sup> (LoE1++, LoE 2++)

In the chronic migraine cohort of the HALO trial there was a significant reduction in MMDs compared to placebo at 12 weeks (-5.0 in the group who received monthly fremanezumab (675 mg loading and 225 mg monthly thereafter) vs -4.9 with quarterly fremanezumab (675 mg) vs -3.2 with placebo ( $p < 0.001$ )).<sup>124</sup> This increased to -8.0 for the monthly dose and -7.2 with the quarterly dose in the open-label extension study.<sup>132</sup> There was a  $\geq 50\%$  reduction in MMDs in 47.7% with the monthly dose and 38% with the quarterly dose, which increased to 57% and 53% respectively at 12 months.<sup>124,132</sup> The dose of 675 mg then a monthly dose of 225 mg used in the trial differs from the licensed monthly dose of 225 mg monthly or 675 mg quarterly. (LoE1++, LoE 2++)

In a study, FOCUS, of patients who had had treatment failure with up to four previous therapies, in which 60% of the patients had chronic migraine and 40% had episodic, the reduction in MMDs at 12 weeks was -4.1 with monthly fremanezumab (225 mg), and -3.7 with quarterly fremanezumab (675 mg). The 50% responder rate was 34% for both regimens.<sup>125</sup> (LoE1++)

In the EVOLVE 1 and EVOLVE 2 RCTs of galcanezumab in patients with episodic migraine, there was a significant reduction in monthly migraine headache days (MHD) compared to placebo at 12 weeks (EVOLVE 1: -4.7 with 120 mg vs -4.6 with 240 mg vs -2.8 with placebo ( $p < 0.001$ ), and EVOLVE 2: -4.3 with 120 mg vs -4.2 with 240 mg vs -2.3 with placebo ( $p < 0.001$ )).<sup>126,127</sup> There was a  $\geq 50\%$  reduction in monthly MHDs in 62.3% of participants with 120 mg and in 60.9% with 240 mg in EVOLVE 1, and in 59.3% with 120 mg and in 56.5% with 240 mg in EVOLVE 2. The baseline number of migraine days in EVOLVE 1 was  $9.2 \pm 3.1$  with 120 mg and  $9.1 \pm 2.9$  with 240 mg, and in EVOLVE 2 it was  $9.07 \pm 2.9$  with 120 mg and  $9.06 \pm 2.9$  with 240 mg, indicating that the trial cohort had higher frequency episodic migraine. (LoE1++)

An RCT, REGAIN, of galcanezumab in patients with chronic migraine (64% of whom overused abortive treatments) reported a significant reduction in monthly MHDs compared to placebo at 12 weeks (-4.8 with 120 mg vs -4.6 with 240 mg vs -2.7 with placebo,  $p < 0.001$ , from a baseline of 19.4 monthly MHDs).<sup>128</sup> There was a  $\geq 50\%$  reduction in monthly MHDs in 27.6% of participants with 120 mg and in 27.5% with 240 mg. Ninety-nine percent of patients entered the open-label extension with 81% completing 12 months of treatment. Patients remained blinded as per their original allocation. At month three all patients were given a 240 mg loading dose and then maintained on 120 mg monthly (with the option of a 120 mg top up at the discretion of the treating clinician). At 12 months the reduction in monthly MHDs improved to -9.0 in the previous 120 mg group, -8.0 in the previous 240 mg group and -8.5 in the previous placebo group.<sup>133</sup> In the CONQUER RCT in patients with harder-to-treat migraine, participants received galcanezumab 120 mg or placebo.<sup>129</sup> This included a loading dose of either 2 x 120 mg galcanezumab or 2 x placebo injections. (LoE1++)

At 12 weeks the reduction in monthly MHDs was -2.9 with 120 mg vs -0.3 with placebo in patients with episodic migraine ( $p < 0.0001$ ), 48.1% had a  $\geq 50\%$  reduction in monthly MHDs. For patients with chronic migraine the reduction was -6.0 with 120 mg galcanezumab vs -2.2 with placebo ( $p < 0.0001$ ), and 32% had a  $\geq 50\%$  reduction in monthly MHDs.<sup>129</sup> All except two patients who completed the double-blind phase entered the open-label phase and 96% of these completed the study.<sup>134</sup> All patients previously in the placebo group had a 240 mg loading dose at month three (2 x 120mg in the placebo group and 1 x 120mg and 1 x placebo in the 120 mg group). At 6 months the reduction in monthly MHDs was -3.8 for the previous 120 mg group versus -4.5 for the previous placebo group in patients with episodic migraine and -8.2 for the previous 120 mg group vs -6.5 for the previous placebo group in patients with chronic migraine.<sup>134</sup> (LoE1++, LoE 2++)

When compared to topiramate in an RCT, erenumab was more effective in reducing MMDs (-5.86 erenumab vs -4.02 topiramate). There was a  $\geq 50\%$  reduction in MMDs in 55.4% of participants in the erenumab group compared with 31.2% in the topiramate group. Erenumab was significantly better tolerated than topiramate (used at standard doses); 10.6% of the erenumab cohort discontinued treatment compared to 38.9% on topiramate.<sup>135</sup> Results from a network meta-analysis comparing CGRP monoclonal antibodies to topiramate or botulinum toxin A are limited.<sup>136</sup> More head-to-head trials are needed before a recommendation can be made. The primary endpoint for CGRP trials is MMDs, whereas trials of botulinum toxin A used MHD therefore they are not directly comparable. (LoE1+)

Subgroup analyses of patients with migraine and concomitant medication overuse in trials of erenumab, fremanezumab and galcanezumab demonstrated similar efficacy to those without medication overuse.<sup>137-139</sup> These subgroup analyses also demonstrated that the CGRP monoclonal antibodies reduced the use of acute medications. In the parent studies, medication overuse was defined as simple analgesia (eg paracetamol or NSAIDs) taken on 15 days per month, triptans on 10 days per month, and combination analgesics (including those with

simple analgesia and opioids) taken on 10 days per month. Although inclusion criteria varied between studies, all of the parent studies had some restriction on the intake of opioid and/or barbiturate containing medications. (LoE2++)

There are very limited data, in two small case series, describing outcomes of switching to a second CGRP monoclonal antibody if the first is ineffective.<sup>140,141</sup> Further evidence is needed before a recommendation can be made. (LoE3)

All three CGRP monoclonal antibodies are well tolerated. Limited side effects were seen in the RCTs, and these were similar between the treatment and placebo groups.<sup>114-118</sup> Injection site reactions were the most common adverse event reported.<sup>114-118</sup> No increased rate of adverse event was reported in the extension studies.<sup>130,132,133</sup> (LoE1++)

#### **4.15 OCCIPITAL NERVE BLOCK**

Four small RCTs measured short-term benefit (one week up to 28 days) of greater occipital nerve (GON) blocks. Each trial used different regimens. Three of the trials reported a reduction in headache frequency compared to placebo.<sup>71-73</sup> The other trial reported no difference, however this could have been due to the placebo group receiving a small dose of lidocaine.<sup>74</sup> Although they are used in headache clinics in Scotland further evidence is required before recommendations for use can be made. (LoE: 1+, 1-)

---

### **Department of Veterans Affairs Department of Defense (VA/DoD), 2023 [14].**

Clinical practice guideline for management of headache

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

The guidelines are designed to provide information and assist decision making. They are not intended to define a standard of care and should not be construed as one. Neither should they be interpreted as prescribing an exclusive course of management. Further, inclusion of recommendations for specific testing, therapeutic interventions, or both within these guidelines does not guarantee coverage of civilian sector care.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse unklar. Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, PsychInfo, Agency for Healthcare Research and Quality to August 16, 2022.

##### LoE / GoR

- The Work Group used the GRADE approach to craft each recommendation and determine its strength. Per the GRADE approach, recommendations must be evidence based and cannot be made based on expert opinion alone. The GRADE approach uses the following four domains to inform the strength of each recommendation
  - Balance of desirable and undesirable outcomes
  - Confidence in the quality of the evidence
  - Values and preferences

- Other implications, as appropriate (Resource use, Equity, Acceptability, Feasibility, Subgroup considerations)
- Using these four domains, the Work Group determined the relative strength of each recommendation (Strong or Weak). Strong recommendation generally indicates High or Moderate confidence in the quality of the available evidence, a clear difference in magnitude between the benefits and harms of an intervention, similar patient values and preferences, and understood influence of other implications

| Recommendation Strength and Direction | General Corresponding Text                                       |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Strong for                            | We recommend . . .                                               |
| Weak for                              | We suggest . . .                                                 |
| Neither for nor against               | There is insufficient evidence to recommend for or against . . . |
| Weak against                          | We suggest against . . .                                         |
| Strong against                        | We recommend against . . .                                       |

## Empfehlungen

### B. Pharmacotherapy

#### b. Migraine – Preventive

##### Recommendation

4. We recommend candesartan or telmisartan for the prevention of episodic migraine.  
(Strong for | Reviewed, New-replaced)

##### Discussion

An SR by Jackson et al. (2015) reported results of three RCTs examining angiotensin II receptor blockers (ARB) in the prevention of episodic migraine, with two studies focusing on candesartan and the third on telmisartan.(116, 118-120)

The SR by Jackson et al. (2015) found a significant reduction in headache frequency per month in the prevention of episodic migraine, favoring the aforementioned ARBs over placebo (standardized mean difference [SMD]: -1.12; 95% confidence interval [CI]: -1.97 to -0.27; I<sup>2</sup>: 29.1%).(116) However, rates of AEs were either on par with placebo or higher in those receiving ARBs.(118, 120) A parallel design RCT randomized patients (n=60) with migraine with or without aura who experienced 2–6 migraine days per month to two separate treatment periods.(120) After a 12-week period, the mean number of headache days was statistically lower among patients receiving candesartan than those randomized to placebo (13.6 versus 18.5 days; p=0.001). Additionally, the mean reduction in monthly migraine days was lower among those receiving candesartan compared with placebo (12.6 versus 9.0 days; p<0.001). Outcomes, including hours with migraine, hours with headache, level of disability, and days of sick leave, statistically favored candesartan over placebo. Adverse events were similar in the two treatment periods, such that acceptability and tolerability of candesartan approximated what was seen in the placebo arm.

A crossover RCT randomized adults (n=72) with episodic (n=71) or chronic migraine (n=1) into three 12-week treatment periods: candesartan (16 mg), slow-release propranolol (160 mg), or placebo.(119) The primary outcome for this study was migraine days per 4 weeks with a secondary outcome of headache days per 4 weeks. A statistically significant reduction of migraine days was found in both the candesartan (0.58) and propranolol (0.62) groups, compared with placebo. Reduction in headache days for each active pharmacotherapy was not reported.

Diener et al. (2009) reported a significant improvement in migraine days in patients receiving telmisartan compared with placebo (1.65 versus 1.15; p=0.03) from the 4-week baseline period compared with the last 4 weeks of a 12-week treatment period. The rate of AEs was similar between groups.(118)

Because ARBs are associated with hyperkalemia, renal failure, and hypotension, providers should monitor electrolytes, renal function, and blood pressure. Providers considering prescribing these ARBs should be aware that this class is contraindicated in pregnancy and that appropriate counseling among individuals of childbearing age regarding ARB-associated fetal toxicity should be provided.(116) Patient and provider values

and preferences would be similar because ARBs are accessible and well tolerated and could be prescribed by primary and specialty care providers alike.

The Work Group considered the assessment of the evidence put forth in the 2020 VA/DoD Headache CPG.(116, 118-120) No new studies on the effect of candesartan or telmisartan met the inclusion criteria for the 2023 VA/DoD Headache CPG systematic evidence review. Therefore, this recommendation is categorized as Reviewed, New-replaced. Although the available evidence base has not changed since the 2020 VA/DoD Headache CPG, the Work Group noted that across the three studies reviewed in the SR by Jackson et al. (2015), only one study either had a diagnosis of or met criteria for chronic migraine. Hence, this recommendation is now restricted to episodic migraine, whereas the 2020 VA/DoD Headache CPG included both episodic and chronic migraine. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was moderate. A statistically significant reduction in the number of headache or migraine days or both was found. The benefits of improved headache control outweighed the burden of taking a daily medication with a favorable side-effect profile. Thus, the Work Group made the following recommendation: We recommend candesartan or telmisartan for the prevention of episodic migraine.

### **Recommendation**

5. We recommend erenumab, fremanezumab, or galcanezumab for the prevention of episodic or chronic migraine.  
(Strong for | Reviewed, New-replaced)

### Summary of the Evidence for CGRP Inhibitors

Since the 2020 VA/DoD Headache CPG, literature (not included in the evidence base nor impacting the strength of this recommendation) suggests that the use of erenumab, fremanezumab, and galcanezumab has grown and providers have become increasingly more familiar and comfortable with the use of mAbs for the prevention of episodic and chronic migraine.(141) Overall, these therapies are efficacious, well tolerated, and safe. They have been found to work in a broader array of patient populations, including patients living in the Middle East, Latin America, Japan, Korea, and other parts of Asia. Monoclonal antibodies have also been shown to be efficacious when patients have experienced treatment failures with other migraine preventive pharmacotherapies. Although erenumab, fremanezumab, and galcanezumab all resulted in statistically significant reductions in monthly migraine days, NMA data shows that erenumab is associated with the greatest reduction in monthly migraine days, followed by galcanezumab and then fremanezumab. These therapies are largely well tolerated, with some dosing regimens of fremanezumab and galcanezumab having statistically higher rates of AEs when compared with placebo or control groups. There have been no comparative effectiveness clinical trials of mAbs. When selecting an mAb, providers should be aware that some studies have shown, compared with placebo, an increased risk of developing hypertension while on erenumab, whereas other studies (not included in the evidence base nor impacting the strength of this recommendation) have not demonstrated this finding to be the case.(142, 143) Although not included in the evidence base nor impacting the strength of this recommendation, severe constipation has also been reported with erenumab in some studies, whereas other studies have reported a constipation risk to be similar between erenumab and other mAbs.(144, 145)

Continued collection and analyses of real-world data for mAb use, alone or in combination with other therapies, among patients living with migraine should continue. In one real-world data study of patients with episodic or chronic migraine (not included in the evidence base nor impacting the strength of this recommendation), they received erenumab for an average of  $6.9 \pm 2.7$  months. Compared with baseline, a change occurred in both mean monthly headache days ( $-7.5$  days; CI:  $14.9 \pm 6.6$ – $7.4 \pm 6.2$ ;  $p < 0.0001$ ) and mean monthly migraine days ( $-6.2$  days; CI:  $12.1 \pm 5.9$ – $5.9 \pm 5.5$ ;  $p < 0.0001$ ) after 3 months of erenumab therapy.(146) In a combination therapy study (not included in the evidence base nor impacting the strength of this recommendation), Scuteri et al. (2022) conducted an SR and NMA examining the efficacy and safety of combination mAbs and onabotulinumtoxinA for chronic migraine.(147) The combination of each therapy resulted in a change of monthly headache days of  $-2.67$  (95% CI:  $-4.42$ – $0.93$ ;  $n=393$ ) after 3 months of combined treatment, higher than both mAb ( $1.94$  days;  $p < 0.0001$ ) and onabotulinumtoxinA ( $1.86$  days;  $p < 0.0001$ ) alone when compared with baseline. The authors for this SR and NMA reported that the quality of evidence was moderate.

The Work Group systematically reviewed evidence related to this recommendation (131-140) and considered the assessment of the evidence put forth in the 2020 VA/DoD Headache CPG.(121-130) Therefore, it is categorized as Reviewed, New-replaced. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was moderate. The Work Group determined that the benefits of erenumab, fremanezumab, and galcanezumab outweighed the harms and burdens because the AEs were generally not statistically significant or significantly harmful. Patients would likely have some variation related to values and preferences for injectable mAbs. For

example, patients might prefer a once monthly option compared with treatments that might be once, twice, or thrice daily and have higher AE rates than placebo. Even though some might not want to experience a needle, patients are generally tolerant of injections given via an auto-injector. Moreover, providers are generally comfortable with prescribing auto-injectable therapies. Providers likely have become more comfortable with CGRP mAbs because this class of medications now has longer-term efficacy, effectiveness, safety, and tolerability data. In considering the safety profile of CGRP inhibitors in pregnancy and lactation, no human data is currently available. In an analysis from the WHO pharmacovigilance database, “no specific maternal toxicities, patterns of major birth defects, or increased reporting of spontaneous abortion were found” for galcanezumab, fremanezumab, and erenumab.(148) As such, the role of mAbs in pregnancy and lactation has not been established. Thus, the Work Group made the following recommendation: We recommend erenumab, fremanezumab, or galcanezumab for the prevention of episodic or chronic migraine.

### **Recommendation**

6. We suggest intravenous eptinezumab for the prevention of episodic or chronic migraine.  
(Weak for | Reviewed, New-added)

### **Discussion**

Ashina et al. (2020) examined the efficacy and safety of eptinezumab as a preventive treatment in a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study within an episodic migraine population.(149) Patients were randomized to either 30 mg of eptinezumab (n=224), 100 mg of eptinezumab (n=225), 300 mg of eptinezumab (n=224), or a placebo (n=225) via IV infusion. The primary efficacy endpoint was observed through a change in mean monthly migraine days for weeks 1–12 from the baseline. At 30 mg, 100 mg, and 300 mg doses of eptinezumab, there was a -4.0, -3.9, and -4.3 day reduction in monthly migraine days, respectively, compared with placebo (-3.2; p=0.0001). Treatment-emergent AEs, including upper respiratory tract infections and fatigue, occurred at low rates, though at higher rates than seen in the placebo arm.

Lipton et al. (2020) examined the efficacy and safety of eptinezumab as a preventive treatment within a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study within the chronic migraine population.(150) Patients were randomized to be administered 100 mg of eptinezumab (n=356), 300 mg of eptinezumab (n=350), or a placebo (n=366) via IV infusion. On average, patients reported 16.1±4.6 monthly migraine days and 20.5±3.1 monthly headache days at baseline across groups. The primary efficacy endpoint was observed through a change in mean monthly migraine days for weeks 1–12 from the baseline. Eptinezumab significantly improved monthly migraine days during weeks 1–12 (i.e., first dosing interval) at both the 100 mg dose (-7.7) and the 300 mg dose (-8.2) compared with placebo (-5.6; p<0.0001). Treatment-emergent AEs were fairly distributed across the three groups and included nasopharyngitis, upper respiratory tract infections, and fatigue. Silberstein et al. (2020) reported an incremental reduction in mean monthly migraine days and lower rates of treatment-emergent AEs from weeks 13–23 (i.e., second dosing interval) through 24 weeks.(151)

Ashina et al. (2022) examined the efficacy and safety of eptinezumab as a preventive treatment for episodic or chronic migraine among patients who had experienced two to four previous preventive treatment failures within a phase 3b, multi-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.(152) Patients who had at least 4 monthly migraine days (n=891) were randomized to receive at least one dose of 100 mg eptinezumab (n=299), 300 mg eptinezumab (n=294), or a placebo (n=298). The primary efficacy outcome was observed through a change in mean monthly migraine days from baseline to weeks 1–12. Both the eptinezumab 100 mg dose (-4.8) and eptinezumab 300 mg dose (-5.3) resulted in a statistically significant reduction in mean monthly migraine days from baseline throughout the study period compared with both doses of the placebo (p<0.0001). As both the 100mg and 300 mg doses of eptinezumab saw a reduction in HIT-6 score by more than six points, both doses also resulted in a clinically significant reduction in HIT-6 scores. Further, a statistically significant improvement was observed in key secondary endpoints, such as HIT-6 scores at week 12, both ≥50% and ≥75% responder rates and mean monthly migraine days in weeks 13–24 for eptinezumab 100 mg and 300 mg doses compared with placebo. COVID-19 was the most reported treatment-emergent AE, followed by nasopharyngitis and fatigue.

In an SR and meta-analysis examining the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of episodic or chronic migraine, Siahaan et al. (2022) analyzed data from patients with migraine (n=2,730) who participated in any of four RCTs of eptinezumab.(153) This analysis demonstrated that eptinezumab use was associated with a greater reduction in both monthly migraine days from baseline through week 12 and migraine reduction the day after infusion. Eptinezumab use was also associated with lower HIT-6 scores at weeks 4 and 12 and ≥50 and ≥75% responder rates compared with placebo. Additionally, rates of AEs between eptinezumab and placebo were comparable (RR: 1.01; 95% CI: 0.96–1.07; p=0.63; I<sup>2</sup> = 0%). Interestingly, outcomes were unaffected by the duration of migraine, age, gender, or body mass index BMI). A separate meta-analysis of eptinezumab by

Yan et al. (2021), which examined different dosing regimens and their efficacy and safety, reported that all doses used in the RCTs significantly reduced mean monthly migraine days; this finding was especially true of the 300 mg dose.(154) Similarly to the analysis by Siahhaan et al. (2022), no statistically significant difference occurred between eptinezumab and placebo in regard to treatment-emergent AEs.(153, 154)

In a subgroup analysis (not included in the evidence base nor impacting the strength of this recommendation) focusing on patients diagnosed with both chronic migraine and MOH, patients meeting the criteria for both headache types experienced 16.7±4.6 monthly migraine days across treatment groups.(155) Both the eptinezumab 100 mg dose (-8.4) and eptinezumab 300 mg dose (-8.6) resulted in a statistically significant reduction in mean monthly migraine days from baseline throughout the study period compared with the placebo dose ( $p<0.0001$ ).

Patient preferences vary regarding this treatment. As per administration protocol, an infusion of eptinezumab is administered over a 30-minute period ( $\pm 15$  minutes) with additional time attributed to being monitored for at least 2 hours after the infusion is completed. Patients would also have to travel to and from the infusion center and arrange for time off from personal and professional responsibilities. However, these visits could potentially be coupled with another needed visit to health care providers co-located within the same medical center. Additionally, patient response to eptinezumab is observed quickly after the first dose. According to Diener et al. (2021), a statistically significant reduction in migraine occurred 1 day after infusion; 28.6% of patients receiving the 100 mg dose had a migraine and 27.8% of patients receiving the 300 mg dose had a migraine, whereas 42.3% of patients receiving the placebo had a migraine ( $p<0.0001$ ). (155) Across studies, eptinezumab is proven to be an efficacious, safe, and tolerable treatment option for the prevention of episodic and chronic migraine, regardless of the duration of migraine, age, gender, or BMI. Eptinezumab also has value among patients who have been treating refractory migraine and those who experience MOH. In considering the safety profile of eptinezumab in pregnancy and lactation, the risk of adverse outcomes in pregnancy has not been characterized.

The Work Group systematically reviewed evidence related to this recommendation. (149, 150, 152-154) Therefore, it is categorized as Reviewed, New-added. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was high. The Work Group determined that the benefits of eptinezumab slightly outweighed the harms and burdens because the treatment was found to be efficacious for the prevention of both episodic and chronic migraine as well as safe and tolerable for patients. Patient values and preferences varied, with an important differentiating factor for patients being the commitment to receiving infusions. Despite the high confidence in the quality of the evidence, efficacy of eptinezumab, and favorable safety and tolerability profile, the Work Group acknowledged that there is a lack of long-term safety data for eptinezumab.

Additionally, given that eptinezumab received its FDA approval for migraine prevention in 2020, the Work Group recognized that drug withdrawals in the U.S. occur in a bimodal distribution (within 1–5 years of release to the market, later at 15–20 years, or near the time of patent expiration). Furthermore, in the U.S., it is estimated that fewer than 1% of AEs are reported; hence, by the time safety signal becomes apparent, more than just those for whom AEs were reported might have been affected.(156-160) Thus, the Work Group made the following recommendation: We suggest intravenous eptinezumab for the prevention of episodic or chronic migraine.

### **Recommendation**

7. We suggest lisinopril for the prevention of episodic migraine.  
(Weak for | Reviewed, Not changed)

#### **Discussion**

As an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril is commonly used within primary and specialty care settings.

An SR by Jackson et al. (2015) reported the results of one RCT examining the efficacy of lisinopril as a preventive therapy for migraine.(116) Patients ( $n=60$ ) ages 18–60 years with an episodic migraine received either lisinopril (10 mg once daily for 1 week followed by 20 mg once daily for 11 weeks) or placebo. After a 12-week intervention period, among the patients who completed the study ( $n=47$ ), several endpoints were significantly improved among those taking lisinopril, including the number of headache days ( $-1.4$  [-2.6 to -0.2]; mean reduction of 17%; standard deviation [SD]: 5–30%), migraine days (reduction of 21%; SD: 9–34%), and hours with headache (reduction of 20%; SD: 5–36%) compared with placebo. The headache severity index was significantly reduced by 20% (SD: 3–37%) among patients taking lisinopril compared with placebo. In considering this trial, the SR by Jackson et al. (2015) favored the treatment of episodic migraine with lisinopril over placebo (SMD: -0.47; 95% CI: -0.88–0.06).(116)

Lisinopril is contraindicated in pregnant patients and individuals of childbearing age who are not actively using contraception.(161) Human studies have not been conducted regarding the risks or benefits of use while breastfeeding.

The Work Group considered the assessment of the evidence put forth in the 2020 VA/DoD Headache CPG because no new studies on the effect of lisinopril met inclusion criteria for the 2023 VA/DoD Headache CPG systematic evidence review.(116) Therefore, this recommendation is categorized as Reviewed, Not changed. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was low. The benefits slightly outweighed the harms, especially because most patients who develop migraine headaches are between ages 18 and 55 years and, therefore, are generally in a separate demographic from those who develop vascular disease. Because the medication is well tolerated and does not have a similar stigma reported in patients taking antidepressants for headache control, patients likely have similar preferences regarding this treatment. Provider preferences would also be similar because lisinopril is widely prescribed within primary and specialty care settings. Thus, the Work Group made the following recommendation: We suggest lisinopril for the prevention of episodic migraine.

### **Recommendation**

8. We suggest oral magnesium for the prevention of migraine.  
(Weak for | Not reviewed, Not changed)

### **Recommendation**

9. We suggest topiramate for the prevention of episodic and chronic migraine.  
(Weak for | Reviewed, New-replaced)

### **Discussion**

Evidence suggests topiramate improves monthly migraine days for episodic and chronic migraines as demonstrated in two SRs.(140, 165) An SR by Overeem et al. (2021) demonstrated a statistically significant improvement in monthly migraine days by -1.11 in patients with episodic migraine (n=1,903), with a number needed to treat (NNT) of seven (50% responder rate) and number needed to harm (NNH) of 12, which includes cognitive, sensory, pain, and GI side effects.(165) An SR by Yang et al. (2021) demonstrated a statistically significant improvement in monthly migraine days by -2.30 compared with placebo in patients with chronic migraine.(140) These findings were consistent with the 2020 VA/DoD Headache CPG findings based largely on an SR by Mulleners et al. (2015), which examined the efficacy of topiramate as a treatment option for adults with episodic migraine.(166) This SR included 17 unique studies comparing various doses of topiramate (50–200 mg per day across studies) and examined the effect of topiramate on the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQL) and ≥50% responder rate. The mean duration of therapy was 19 weeks. When compared with placebo, topiramate significantly reduced the frequency of headaches and improved the ≥50% responder rate.

Adverse events increased with escalating topiramate doses, including cognitive, sensory, and GI side effects. Compared with placebo, topiramate has greater odds of AEs, including nausea, dizziness, and somnolence (OR: 1.35; 95% CI: 1.06–1.73) and withdrawal because of AEs (OR: 2.08; 95% CI: 1.56, 2.78).(167) The most common AEs included dizziness or vertigo, paresthesia, cognitive complaints, somnolence, and taste perversion.(140, 165, 166) Providers are encouraged to titrate slowly when starting a patient on topiramate to reduce the risk of side effects, including cognitive side effects.

Consideration of comorbidity profiles is important when discussing potential benefits and harms. For instance, topiramate might be effective for patients with concurrent obesity, epilepsy, or alcohol use disorder. On the other hand, it might be less appropriate for patients with renal calculi, low weight, eating disorders, and baseline cognitive difficulties. Topiramate also has a risk of causing metabolic acidosis. Providers should engage in discussions with patients regarding effective contraception because of the reduced efficacy of contraception at topiramate doses >200 mg. Additionally, topiramate use during pregnancy (particularly during the first trimester) has an increased risk of teratogenicity.(168)

Patient preferences vary regarding this treatment. The patient focus group noted that topiramate can be burdensome because of side effects and that it can be difficult to remember to take medication daily. On the other hand, this medication is easily obtained and prescribed in primary care settings, although topiramate must be titrated slowly to minimize side effects, which can be burdensome for prescribers and patients. The cognitive side effects can also be extremely bothersome for patients, especially in patients with TBI or PTH, and should be used cautiously or avoided; however, patients with concomitant alcohol use disorders, seizures, or obesity might prefer this treatment.

The Work Group systematically reviewed evidence related to this recommendation (140, 165) and considered the assessment of the evidence put forth in the 2020 VA/DoD Headache CPG.(166, 167) Therefore, it is categorized as Reviewed, New-replaced. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was moderate. The body of evidence had some limitations including ROB.(140, 165) The benefits of topiramate in improving monthly migraine days in patients with chronic and episodic migraines slightly outweighed the potential harm of AEs, such as cognitive effects and paresthesia. Patient values and preferences vary because some patients might prefer not to take medication, and they might have concerns about potential cognitive effects or other side effects of topiramate. Other patients might prefer to take a medication that might help with weight loss, such as topiramate. Thus, the Work Group made the following recommendation: We suggest topiramate for the prevention of episodic and chronic migraine.

### **Recommendation**

**10. We suggest propranolol for the prevention of migraine.**

**(Weak for | Reviewed, Not changed)**

#### **Discussion**

No new evidence on propranolol for the prevention of migraine headache was retrieved during the systemic evidence review carried out as part of this CPG update. An SR of three RCTs (n=238) by He et al. (2017) from the 2020 VA/DoD Headache CPG suggested propranolol decreases migraine headache days: -0.29 (CI: -0.49 to -0.09) when compared with placebo.(167) The SR found the ≥50% responder rate was not statistically significant when compared with placebo. He et al. (2017) also demonstrated no statistically significant differences in all-cause study withdrawal or withdrawal because of AEs when compared with placebo.(167) AEs of propranolol can include fatigue, dizziness, lightheadedness, exercise intolerance, and sexual dysfunction. The systematic evidence review did not provide specific dosing recommendations or dosing strategies (e.g., long-acting versus short-acting preparations). In patients requiring high doses or with a history of cardiac disease, electrocardiograms (ECG) might be needed for monitoring. Propranolol is used to treat hypertension and certain types of tremors and might be effective for patients with these comorbid conditions.

Patient preferences vary regarding this treatment. Some patients might find propranolol less favorable than other evidence-based treatments, such as topiramate or the CGRP receptor antagonists, because of propranolol's effect on heart rate, particularly in patients who exercise frequently and are unable to maximize their heart rate during cardiovascular (CV) activity. Further, dosing multiple times a day and the risk of orthostasis and bradycardia might be burdensome and could potentially cause discontinuation. Patients with concomitant anxiety might find propranolol helpful for their headaches and anxiety.

The Work Group considered the assessment of the evidence put forth in the 2020 VA/DoD Headache CPG.(167) Therefore, this recommendation is categorized as Reviewed, Not changed. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was moderate. The body of evidence had some limitations including small sample size, limited duration of follow-up (12–16 weeks), and imprecision.(167) The benefits of propranolol slightly outweighed the potential harms and AEs. Patient values and preferences were similar because of the low side-effect profile. The Work Group also considered this recommendation's impact on patients with anxiety, tremors, or hypertension. Thus, the Work Group made the following recommendation: We suggest propranolol for the prevention of migraine.

### **Recommendation**

**11. We suggest valproate for the prevention of episodic migraine.**

**(Weak for | Reviewed, New-replaced)**

#### **Discussion**

Mulleners et al. (2015) performed a meta-analysis of antiepileptics in migraine prophylaxis that included 10 eligible valproate studies.(166) Active interventions included topiramate, propranolol, and flunarizine in a range of doses (400–1,500 mg per day) and study duration (8–12 weeks, average 11 weeks).(166)

In six placebo-controlled trials, valproate was found to be more effective in treating episodic migraine at all assessed time points, including 4, 8, and 12 weeks.(169-174) Four placebo-controlled divalproex sodium trials showed patients receiving active treatment were twice as likely to experience a 50% reduction in headache frequency.(172, 175-177) One trial found that sodium valproate was significantly superior to placebo for the same metric but different between treatments.(171)

Mulleners et al. (2015), which included two crossover trials of sodium valproate, showed significant headache frequency reduction in the active group compared with the placebo group of approximately four headaches per 28 days.(170, 171) Comparisons with flunarizine (176) and propranolol (172) were not significantly

different between treatments. No placebo-controlled studies reported QoL measures. No evidence of a difference in response to increased dose was found.

Side effects of valproate include boxed warnings for hepatotoxicity and pancreatitis, including fatal hemorrhagic cases. Hepatotoxicity can be fatal and might occur within the first 6 months of treatment. Monitoring liver function for the occurrence of thrombocytopenia, leukopenia, eosinophilia, and anemia might be warranted, especially in patients with a risk of mitochondrial disease. Valproate can cause serious congenital malformations, especially affecting the brain and spinal cord, and can also cause disabilities in coordination, learning, communication, and behavior in babies exposed to the medication before birth.(178) Potential weight gain might be of particular concern in active duty Service members.(166, 179-181). Additional noteworthy AEs associated with valproate include alopecia, somnolence, GI upset, tremors, and hyperammonemia.(182)

Evidence from an SR by Jackson et al. (2015) included four RCTs on valproate for episodic or mixed chronic daily headache or both with a primary outcome of headache days per month.(116) In all four RCTs, valproate showed a clear benefit in terms of reduction of headache days per month compared with placebo for episodic migraine (-1.5 headache per month; 95% CI: -2.1 to -0.8). The quality of evidence for this review was moderate.

The Work Group considered the evidence put forth in the 2020 VA/DoD Headache CPG because no additional studies met inclusion criteria for the 2023 VA/DoD Headache CPG systematic evidence review.(116, 166) Therefore, this recommendation is categorized as Reviewed, New-replaced. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was moderate. The body of evidence had some limitations, including a lack of relevant newly published studies on the topic. The benefits slightly outweighed the harms and burdens of this medication because valproate has demonstrated a beneficial reduction of headache days per month for individuals with episodic migraine. Patient values and preferences varied because certain patients might be willing to take valproate formulations for prophylaxis given its long-standing evidence for benefit. However, other patients might find hair loss and weight gain especially burdensome, and women migraineurs of child-bearing age would have to consider the implication of contraceptive compliance. Despite its long history in medical use, serious but rare side effects limit the use of this medication by providers when prescribing. Thus, the Work Group made the following recommendation: We suggest valproate for the prevention of episodic migraine.

### **Recommendation**

12. We suggest memantine for the prevention of episodic migraine.  
(Weak for | Reviewed, New-added)

### **Discussion**

Evidence suggests memantine improves monthly migraine headaches and monthly migraine days as well as migraine-related disability in patients with episodic migraine. This recommendation is based on two RCTs by Noruzzadeh et al. (2016) (n=52) and Shanmugam et al. (2019) (n=59) within an SR by Mistry et al. (2021).(183-185) In both RCTs, the authors found improvement in the primary endpoint of monthly frequency of migraine headaches; two fewer migraines per month at 12 weeks and three fewer per month at 24 weeks versus placebo in the Noruzzadeh et al. (2016) (184) and Shanmugam et al. (2019) trials,(185) respectively. The two RCTs also evaluated different secondary endpoints. Norrazudeh et al. (2016) examined reduction in monthly migraine days (baseline of 10 days to 2 days for memantine versus 10 days to 8 days for placebo) and improvement in Migraine Disability Assessment (MIDAS) rank (baseline of moderate disability improved to mild with memantine versus no change with placebo), although Shanmugam et al. (2019) included an assessment of  $\geq 50\%$  improvement from baseline (85% for memantine versus 51% for placebo) and number of rescue treatments needed (approximate baseline of 9 treatments reduced to 0.75 treatments for memantine and 3.72 treatments for placebo).(184, 185) Effect sizes were large (Cohen  $d > 0.8$ ), though both RCTs were small.(184, 185) Based on the trial by Shanmugam et al. (2019), the NNT with memantine for a 50% reduction in migraine frequency is three.(185)

Patient preferences vary regarding this treatment. Memantine is easily accessible to patients and can be offered by any prescriber (i.e., no specialist appointment required). Memantine has some adverse effect burden for the patient (e.g., dizziness, somnolence, nausea reported both in the reviewed RCTs and product labelling). Memantine has minimal resource implications for the health system.

The Work Group systematically reviewed evidence related to this recommendation.(183) Therefore, it is categorized as Reviewed, New Added. Using USPSTF criteria, both RCTs were rated as good quality, but concerns arose about small sample sizes and external validity (e.g., generalizability) with a VA or DoD population. Therefore, the Work Group's confidence in the quality of the evidence was moderate.(183) The benefits of memantine for reduction in migraine frequency and monthly migraine days outweighed the potential harms of AEs, which were determined to be mild and not clearly different from placebo. Patient

values and preferences were deemed similar because most patients would prefer an effective treatment with minimal side effects and low cost as well as no referral to advanced specialty care required. Thus, the Work Group made the following recommendation: We suggest memantine for the prevention of episodic migraine.

#### **Recommendation**

13. We suggest atogepant for the prevention of episodic migraine.

**(Weak for | Reviewed, New-added)**

#### **Recommendation**

14. We suggest onabotulinumtoxinA injection for the prevention of chronic migraine.

**(Weak for | Reviewed, Not changed)**

#### **Discussion**

The Work Group reviewed two SRs by Barad et al. (2022) and Yang et al. (2021).<sup>(140, 187)</sup> Barad et al. (2022) completed an SR of the literature on local interventional procedures, including nerve blocks, trigger point injections, implantable stimulation, and chemodenervation.<sup>(187)</sup> An additional SR was included in the 2020 VA/DoD Headache CPG evidence base supporting this recommendation.<sup>(188)</sup> The review that focused on chemodenervation with onabotulinumtoxinA included two RCTs of moderate size (n=1384); these trials demonstrated a decrease in 1.8 headache days per month for chemodenervation compared with placebo. The SMD for this intervention was -0.28, which is considered small, a statistically significant effect size favored onabotulinumtoxinA.<sup>(187)</sup> The Work Group's confidence in the quality of this evidence was moderate. Yang et al. (2021) completed an SR that focused on the comparative effectiveness of interventions for chronic migraine, including erenumab, onabotulinumtoxinA, and topiramate.<sup>(140)</sup> The Work Group focused on the five RCTs in this SR evaluating onabotulinumtoxinA (n=1,574), a few of which were also included in the SR by Barad et al. (2022).<sup>(140, 187)</sup> For the critical outcome of change in headache days, the SR by Yang et al. (2021) found a reduction of 1.9 headache days in patients treated with onabotulinumtoxinA compared with placebo.<sup>(140)</sup> The Work Group's confidence in the quality of this evidence was also moderate.

Adverse events were greater for the onabotulinumA treatment arms in both SRs. Barad et al. (2022) reported an AE rate of 29% in the treatment arm compared with 12% in the placebo arm, and Yang et al. (2021) noted an OR of 0.64 for AEs in the placebo group compared with the treatment arm.<sup>(140, 187)</sup> Despite the higher rate of AEs, these AEs were mild (e.g., neck pain, injection-site pain, drooping eyelid) and the treatment was well tolerated with decreasing AE rates with repeated treatments. Burdens for the individual include quarterly travel to receive the injections. Overall, the systematic evidence review shows a small, but statistically significant treatment effect with limited burdens to the patient, which supports this intervention as a treatment option for the management of chronic migraine.

Large variation occurs in patient preferences regarding this treatment. The patient focus group noted a desire for treatments beyond oral medications but also expressed a need for more virtual care options, through which onabotulinumtoxinA cannot be administered. The relative infrequency of the treatment for many would be viewed as a benefit; however, some patients have "needle phobia" and would not tolerate the necessary multiple injections. System considerations include the resource use related to the cost of training personnel and equity concerns because the treatment requires specialized providers and the medication must be stored in controlled temperatures and reconstituted by the treatment team at, or near, the time of the injection.

The Work Group systematically reviewed evidence related to this recommendation<sup>(140, 187)</sup> and considered the assessment of the evidence put forth in the 2020 VA/DoD Headache CPG.<sup>(188)</sup> Therefore, it is categorized as Reviewed, Not changed. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was moderate. The body of evidence had some limitations, including industry sponsoring of the large RCTs and small statistical effect sizes.<sup>(140, 187)</sup> The benefits of onabotulinumtoxinA injections slightly outweighed the potential harm given the mild AE profile and limited patient burden. Patient values and preferences varied largely because some patients might prefer the relatively infrequent need for treatment and lack of oral medications and potential side effects, although others would opt against injections. Thus, the Work Group made the following recommendation: We suggest onabotulinumtoxinA injection for the prevention of chronic migraine.

#### **Recommendation**

15. We suggest against abobotulinumtoxinA or onabotulinumtoxinA injection for the prevention of episodic migraine.

**(Weak against | Reviewed, Not changed)**

### **Recommendation**

16. There is insufficient evidence to recommend for or against rimegepant for the prevention of episodic migraine.

**(Neither for nor against | Reviewed, New-added)**

### **Recommendation**

17. We suggest against the use of gabapentin for the prevention of episodic migraine.

**(Weak against | Reviewed, New-replaced)**

### **Recommendation**

18. There is insufficient evidence to recommend for or against levetiracetam for the prevention of episodic migraine.

**(Neither for nor against | Reviewed, New-added)**

### **Discussion**

Yen et al. (2021) performed an SR and meta-analysis regarding the efficacy of levetiracetam in migraine prophylaxis.(191) The group analyzed eligible data from four RCTs (n=192) and four prospective studies (n=85) published between 2005 and 2019. Two trials focused on the efficacy of levetiracetam on pediatric migraine,(192, 193) while the others discussed use of levetiracetam in adult migraines.(194-197) The studies employed a variety of levetiracetam dosing strategies within the therapeutic range of 500–3,000 mg per day, and follow-up periods ranged from 1–12 months.

The main outcome was the number of patients with >50% headache frequency reduction. Meta-analysis of the four RCTs demonstrated a significantly larger number of participants with >50% headache frequency reduction in the levetiracetam group than the placebo group (overall RR: 0.46; 95% CI: 0.35–0.61).(194-197)

Other outcomes included degree of disability, drug intake value, and number of patients achieving migraine free status. The mean degree of disability was assessed in only one RCT, which reported a significant reduction in migraine disability in the levetiracetam group (from baseline  $3.33 \pm 0.81$  to  $1.66 \pm 0.76$ ) compared with the placebo group (baseline  $3.19 \pm 0.94$  to  $2.38 \pm 0.94$ ).(194) Rapoport et al. (2005) assessed the degree of disability using MIDAS score, which was significantly reduced after using levetiracetam for 3 months (62.8 days per month at baseline to 40.8 days per month).(198) Pizza et al. (2011) reported a significant reduction in abortive drug intake for acute headache symptoms compared with baseline values.(199) Some studies reported the number of patients being migraine free after intervention. In Brighina et al. (2006), 7 of 16 patients, and 4 of 20 patients in Pakalnis et al. (2007) were completely migraine-free after the entire medication process.(200, 201)

Mild to moderate adverse effects of levetiracetam were observed in the studies, including irritability;(194, 201) somnolence;(194, 197, 199-201) dizziness or lethargy;(196, 197, 199, 200) asthenias;(194, 201) daytime sedation;(196) weight gain; memory problems;(201) lack of concentration;(198, 199) epigastric pain;(199, 200) and moodiness and hyperactive behavior.(197) The studies reported no significant difference between levetiracetam and placebo groups, and no severe adverse effects were attributed to levetiracetam

The Work Group systematically reviewed evidence related to this recommendation. (191) Therefore, it is categorized as Reviewed, New-added. The Work Group's confidence in the quality of the evidence was very low. All studies reported acceptable randomization processes and blinding of patients and providers. There was heterogeneity in the included patients, although some studies did not distinguish between migraine types (episodic or chronic; with or without aura), which might have influenced the results of pooled data, and the participant age groups varied among the studies (4–72 years). The benefits of levetiracetam, including reduced headache frequency and severity in adult and pediatric migraineurs, were balanced with the potential harms of adverse effects. Levetiracetam might present an attractive prophylactic option for migraine because of lack of hepatic metabolism and minimal drug interactions.(202) Levetiracetam was generally well tolerated in this SR and meta-analysis, with mild-to-moderate AEs. Patient values and preferences varied. Patients with epilepsy might prefer to treat both conditions with one medication, noting that teratogenic potential appears to be less relative to other antiepileptic medications.(203) However, patients with comorbid PTSD or depression might prefer to avoid adverse effects that could worsen mood. Thus, the Work Group made the following recommendation: There is insufficient evidence to recommend for or against levetiracetam for the prevention of episodic migraine.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2024) am 12.02.2024

| # | Suchfrage                                                                               |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees                                 |
| 2 | (migrain*):ti,ab,kw                                                                     |
| 3 | (hemicrania*):ti,ab,kw                                                                  |
| 4 | #1 OR #2 OR #3                                                                          |
| 5 | #4 with Cochrane Library publication date from Feb 2019 to present, in Cochrane Reviews |

### Systematic Reviews in PubMed am 12.02.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | "migraine disorders"[mh]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2 | migrain*[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 3 | hemicrania*[tiab]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 4 | #1 OR #2 OR #3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5 | (#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR |

| # | Suchfrage                                                                                                                                            |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 6 | (#5) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])                                                                                                         |
| 7 | (#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]                                                                                      |
| 8 | (#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])                                                              |

### Leitlinien in PubMed am 12.02.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

| #  | Suchfrage                                                                                                                                                                                   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | "migraine disorders"[mh]                                                                                                                                                                    |
| 2  | "migrain*" [ti]                                                                                                                                                                             |
| 3  | "hemicrania*" [ti]                                                                                                                                                                          |
| 4  | "headache disorders, primary"[mh:noexp]                                                                                                                                                     |
| 5  | "Headache Disorders"[mh:noexp]                                                                                                                                                              |
| 6  | "headache"[majr]                                                                                                                                                                            |
| 7  | "headache*" [ti]                                                                                                                                                                            |
| 8  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7                                                                                                                                                      |
| 9  | (#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |
| 10 | (#9) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])                                                                                                                                                |
| 11 | (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])                                                                                                    |

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.02.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Abu-Zaid A, AlBatati SK, AlHossan AM, AlMatrody RA, AlGzi A, Al-Sharief RA, et al.** Galcanezumab for the management of migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Cureus* 2020;12(11):e11621.
2. **Alasad YW, Asha MZ.** Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;195:105900.
3. **Aleksovska K, Hershey AD, Deen M, Icco R, Lee MJ, Diener HC.** Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting CGRP in migraine prevention. GRADE tables elaborated by the ad hoc working group of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2023;43(10):3331024231206162.
4. **Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, Uluduz D, Gil-Gouveia R, MaassenVanDenBrink A, et al.** European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 2: flunarizine. *J Headache Pain* 2023;24(1):128.
5. **Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al.** Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20(1):57.
6. **Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G.** CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2021;41(11-12):1222-1239.
7. **Gao B, Sun N, Yang Y, Sun Y, Chen M, Chen Z, et al.** Safety and efficacy of fremanezumab for the prevention of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Front Neurol* 2020;11:435.
8. **Gklinos P, Mitsikostas DD.** Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420918088.
9. **Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ, et al.** Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open* 2019;9(7):e027953.
10. **Huang IH, Wu PC, Lin EY, Chen CY, Kang YN.** Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):3527.
11. **Huang T, Xu Y, Chen Y, Bian J, Chu Z, Zhao S, et al.** Efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide antagonists in migraine treatment: a meta-analysis. *Brain Behav* 2022;12(4):e2542.
12. **Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-Del-Rio M, et al.** The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain* 2023;24(1):56.
13. **Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, et al.** European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 1: amitriptyline. *J Headache Pain* 2023;24(1):39.
14. **Management of Headache Work Group.** VA/DoD clinical practice guideline for management of headache [online]. Washington (USA): U.S. Department of Veterans Affairs; 2023. [Zugriff: 13.02.2024]. URL:

<https://healthquality.va.gov/HEALTHQUALITY/guidelines/pain/headache/VA-DoD-CPG-Headache-Full-CPG.pdf>.

15. **Raffaelli B, García-Azorín D, Boucherie DM, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al.** European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: topiramate. *J Headache Pain* 2023;24(1):134.
16. **Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al.** European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain* 2022;23(1):67.
17. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Pharmacological management of migraine [online]. Revised 03.2023. Edinburgh (GBR): SIGN; 2018. [Zugriff: 13.02.2024]. (SIGN Publication; Band 155). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/2077/sign-155-migraine-2023-update-v3.pdf>.
18. **Shen B, Wang L.** Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. *J Integr Neurosci* 2020;19(1):201-208.
19. **Siahaan YMT, Hartoyo V, Hariyanto TI.** Efficacy and safety of eptinezumab as preventive treatment for episodic/chronic migraine: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2022;49(11):1156-1168.
20. **Yang CP, Zeng BY, Chang CM, Shih PH, Yang CC, Tseng PT, et al.** Comparative effectiveness and tolerability of the pharmacology of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide and its receptor for the prevention of chronic migraine: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurotherapeutics* 2021;18(4):2639-2650.
21. **Zhong Y, Wang J, Li H, Yang S, Li X, Gao H, et al.** Efficacy and safety of eptinezumab for migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci* 2023;28:82.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-024

| Verfasser                                |                                                                                                    |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name der Institution                     | Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)<br>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) |
| Namen aller beteiligten Sachverständigen |                                                                                                    |
| Datum der Erstellung                     | 12. März 2024                                                                                      |

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ...wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Fragen zur Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br><i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Betroffene Erwachsene mit Migräne, die an 3 und mehr Migräneattacken im Monat leiden, die die Lebensqualität beeinträchtigen, kann nach der gemeinsamen Leitlinie der DGN und der DMKG eine Migräneprophylaxe angeboten werden. Basismaßnahmen stellen die Edukation der Betroffenen, das regelmäßige Ausüben von Entspannungsverfahren und Ausdauersport dar.</p> <p>Ab 4 Migränetagen im Monat können auch medikamentöse prophylaktische Maßnahmen zum Einsatz kommen. An Substanzen zur Migräneprophylaxe stehen mit Zulassung in dieser Indikation zur Verfügung: Amitriptylin, Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab, und Eptinezumab sowie für betroffene mit chronischer Migräne (<math>\geq 15</math> Kopfschmerztagen) OnabotulinumtoxinA.</p> <p>Der Behandlungsstandard berücksichtigt jedoch nicht nur die formale Zulassung (<math>\geq 4</math> Migränetage / Monat) der genannten Substanzen sondern auch die Erstattungssituation. Aktuell sind die herkömmlichen Substanzen (Betarezeptorenblocker, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin) die Therapie der ersten Wahl.</p> <p>In der täglichen ärztlichen Praxis werden dabei die Beta-Blocker (Metoprolol oder Propranolol) oder Amitriptylin zuerst eingesetzt. Aufgrund der Notwendigkeit zur mehrfach täglichen Verabreichung von Propranolol wird Metoprolol der Vorzug gegeben. Bei Flunarizin ist zu berücksichtigen, dass nach der Fachinformation eine Behandlung nicht länger als 6 Monate erfolgen sollte, im klinischen Alltag jedoch oft längere Therapiephasen erforderlich sind.</p> <p>Aufgrund der aktuellen Empfehlungen der EMA und des BfArM (Rote Hand-Brief) kann Topiramat nur noch eingeschränkt eingesetzt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Verordnung von Topiramat einen Schwangerschaftstest durchführen und darüber aufgeklärt werden, dass eine sichere Verhütung (orale Kontrazeption und Barrieremethode) eingesetzt werden muss. Aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Alternativen zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne wird im klinischen Kontext Topiramat mittlerweile nur noch in Einzelfällen bei Frauen im gebärfähigen Alter unter Berücksichtigung der Anforderungen zur Aufklärung eingesetzt. Da die Migräne mit einer 12-Monats-Prävalenz von 14,8 % bei Frauen und 6 % der Männer in Deutschland</p> |

auftritt, kann Topiramat nicht als geeignete Vergleichssubstanz herangezogen werden, da ein Großteil der von Migräne betroffenen nicht mit Topiramat behandelt werden sollen.

Die 4 monoklonalen Antikörper gegen CGRP bzw. CGRP-Rezeptor sind bezüglich ihrer wissenschaftlichen Evidenz als gleichwertig anzusehen. Die Erstattungssituation ist jedoch unterschiedlich:

Für Erenumab wird nur eine Vortherapie mit einer anderen Migräneprophylaxe gefordert (G-BA-Beschluss vom 02.05.2019 sowie vom 21.10.2021). Für Galcanezumab und Fremanezumab sind Vorbehandlungen mit Beta-Blocker, Amitriptylin, Topiramat sowie Flunarizin und im Fall der chronischen Migräne Botulinumtoxin zu fordern. Da für Eptinezumab im Rahmen des GBA-Verfahrens kein Zusatznutzen zuerkannt wurde, sind Vortherapien nicht erforderlich, es entfällt dadurch jedoch auch der Status einer „bundesweiten Praxisbesonderheit“, sodass die Substanz im klinischen Alltag nachrangig, insbesondere beim Wechsel von monoklonalen Antikörpern, eingesetzt wird.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Neben den oben genannten grundsätzlichen Ausführungen zur Zulassung, zu Einschränkungen der Verordnung bei Frauen im gebärfähigen Alter und zur Erstattungsfähigkeit werden klinische Parameter herangezogen, um eine Auswahl von Migräneprophylaktika zu treffen. Im Wesentlichen wird hierbei auf Begleiterkrankungen und die Lebensumstände der betroffenen Person Bezug genommen. Dies wird im Folgenden beispielhaft ausgeführt, die individuellen Therapieentscheidungen werden darüber hinaus persönliche Erfahrung der Verordner und auch Patientenpräferenzen mitberücksichtigen:

Betablocker können dann nicht zum Einsatz kommen, wenn es vor oder unter ihrem Einsatz zur Bradykardie oder relevanten Hypotonie sowie Reizleitungsstörung im EKG kommt. Weitere Kontraindikationen sind Asthma bronchiale oder eine schwere Schuppenflechte.

Amitriptylin ist aufgrund der Tendenz zur Gewichtszunahme ungünstig, wenn ohnehin bereits eine klinisch relevante Adipositas vorliegt. Amitriptylin ist hingegen günstig, wenn psychische Komorbidität (Insomnie, Depressivität, Angststörung) vorliegen. Auch bei Amitriptylin müssen unter Therapie EKG-Ableitungen und Laborkontrollen erfolgen und können sich im Verlauf als Kontraindikation für den Einsatz erweisen.

Flunarizin führt tendenziell zur Gewichtszunahme, außerdem kann eine Depression ausgelöst oder verstärkt werden, woraus sich klinische Kontraindikationen ergeben.

Neben den bereits genannten Einschränkungen zur Verordnung bei Frauen im gebärfähigen Alter kann Topiramat bei Nierensteinen nicht eingesetzt werden und wird bei psychischer Komorbidität zurückhaltend eingesetzt, da Depression und Angststörung unter der Einnahme von Topiramat zunehmen können. Außerdem kann Topiramat zu reversiblen kognitiven Nebenwirkungen führen, was gelegentlich ebenfalls zum Absetzen der Substanz zwingt.

OnabotulinumtoxinA zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus, ist jedoch nur für den Einsatz bei chronischer Migräne zugelassen.

Die monoklonalen Antikörper Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab zeichnen sich durch eine gute Wirksamkeit, einen im Vergleich zu den oralen Substanzen raschen Wirkungseintritt und eine ausgesprochen niedrige Nebenwirkungsrate aus. Ihr Einsatz kann nur erfolgen, wenn die oben genannten Erstattungsvoraussetzungen erfüllt sind.

*Referenzliste:*

<https://www.g-ba.de/beschluesse/5066/>

Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al., Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 22.02.2024)

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2024-B-024

| Verfasser                                |                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name der Institution                     | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),<br>Bundesärztekammer,<br>Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik,<br>Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin<br>(www.akdae.de) |
| Namen aller beteiligten Sachverständigen |                                                                                                                                                                                            |
| Datum der Erstellung                     | 26. Februar 2024                                                                                                                                                                           |

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ...wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Fragen zur Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br><i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe ist individuell zu stellen: Dabei sollten realistische Therapieziele und potenzielle Nebenwirkungen der Medikation gegeneinander abgewogen werden. Anhaltspunkte, die für eine medikamentöse Prophylaxe sprechen, sind ein hoher Leidensdruck, mindestens drei Attacken mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität pro Monat oder eine Einnahme von Analgetika an zehn oder mehr Tagen pro Monat. Es wurde geschätzt, dass bei mindestens jedem vierten Patienten mit Migräne in den USA eine Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe vorliegt (1). Die medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist jedoch häufig unbefriedigend: Bis zur Einführung monoklonaler Antikörper standen lediglich Wirkstoffe zur Verfügung, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden und deren Nebenwirkungen und begrenzte Wirksamkeit durch eine Adhärenzrate von unter 30 % nach sechs Monaten illustriert wird (2).</p> <p>Es sollte zunächst ein für diese Indikation zugelassener oral einzunehmender Wirkstoff verordnet werden: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Amitriptylin und Topiramat (3). Auch die Wirksamkeit von Valproinsäure ist in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen. Valproinsäure ist off-label jedoch nur verordnungsfähig, wenn eine Behandlung mit allen anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht wirksam war oder kontraindiziert ist und darf bei Frauen im gebärfähigen Alter wegen Teratogenität nicht eingesetzt werden. Valproinsäure spielt in der Prophylaxe der Migräne daher nur noch eine marginale Rolle. Nach neuer Erkenntnis darf Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, wegen des Risikos von Fehlbildungen, fetalen Wachstumsbeeinträchtigungen und neurologischen Entwicklungsstörungen ebenfalls nicht angewendet werden (4). Da eine Prophylaxe überwiegend bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert ist, kommen in der Versorgungspraxis oft lediglich Betablocker,</p> |

Amitriptylin und Flunarizin als orale Migräneprophylaxe infrage. Kein Medikament hat einen nachgewiesenen Vorteil hinsichtlich seiner Wirksamkeit (5, 6). Die Auswahl des Wirkstoffs richtet sich vielmehr nach den potenziellen Nebenwirkungen: Die Wahl sollte auf ein Präparat fallen, dessen typisches Nebenwirkungsprofil für den individuellen Patienten akzeptabel ist bzw. dessen ursprüngliche Indikation therapeutisch genutzt werden kann. Die Wirkung sollte mittels eines Kopfschmerzkalenders zwei bis drei Monate nach Erreichen der tolerablen Zieldosis evaluiert werden. Bei ungenügender Wirksamkeit – das heißt in der Regel, wenn die Häufigkeit der Migränetage nicht um mindestens 50 % sinkt (bei chronischer Migräne um mindestens 30 %) – oder bei Unverträglichkeit sollte auf einen anderen Wirkstoff gewechselt werden.

Bisher liegt in der EU für vier monoklonale Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Petide (CGRP) bzw. den CGRP-Rezeptor eine Zulassung zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat vor: Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®), Fremanezumab (Ajovy®) und Eptinezumab (Vyepti®). Die Applikation erfolgt subkutan vierwöchentlich bei Erenumab und Galcanezumab. Bei Fremanezumab ist alternativ zu einer monatlichen Applikation auch eine vierteljährliche Gabe möglich. Eptinezumab wird alle zwölf Wochen intravenös verabreicht. Eine Verordnung der monoklonalen Antikörper Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab zur Migräneprophylaxe ist gemäß den Beschlüssen des G-BA bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat möglich, die auf keine der konventionellen medikamentösen Therapien (Metoprolol bzw. Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder die diese nicht vertragen (3). Bei Patienten mit chronischer Migräne wird empfohlen, dass diese zusätzlich auf eine Therapie mit Onabotulinumtoxin A nicht angesprochen haben. Für Erenumab stellte der G-BA in einer Neubewertung auf Grundlage der HERMES-Studie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (7). Erenumab ist daher als einziger monoklonaler Antikörper ohne Vortherapie mit konventionellen Wirkstoffen zur Migräneprophylaxe zulasten der GKV verordnungsfähig (3). Eine budgetneutrale Verordnung von Erenumab im Rahmen einer bundesweiten Praxisbesonderheit ist anerkannt, wenn mindestens eine Vortherapie (Metoprolol, Propranolol, Topiramat, Amitriptylin, Flunarizin oder Onabotulinumtoxin A) nicht wirksam war bzw. nicht vertragen wurde oder Kontraindikationen gegen alle diese Wirkstoffe bestehen (3). In der Versorgungspraxis wird daher in der Regel zumindest eine konventionelle Vortherapie verordnet, bevor Erenumab eingesetzt wird. Wenn nach drei Monaten (bzw. nach sechs Monaten bei Eptinezumab) kein befriedigender Therapieeffekt vorliegt, sollte die Behandlung mit dem verwendeten monoklonalen Antikörper beendet werden. Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist im indirekten Vergleich nicht höher als jene der bisher verfügbaren Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe (8-10). Hinsichtlich der Verträglichkeit und Adhärenz sind die monoklonalen Antikörper gegenüber bisher verfügbaren Wirkstoffen jedoch deutlich vorteilhaft (11). Daten, die einen direkten Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ermöglichen, liegen nicht vor. Ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper ist erschwert, da die Reduktion der Migränetage um mindestens 50 % als Endpunkt in den verschiedenen Zulassungsstudien auf verschiedene Arten berechnet wurde (12), Metaanalysen sprechen aber gegen relevante Unterschiede hinsichtlich der Effektstärke (13). Bisher liegt lediglich eine Studie vor, die einen monoklonalen Antikörper mit einem oralen zur Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoff vergleicht: In der doppelblinden HERMES-Studie bei Patienten mit episodischer bzw. chronischer Migräne führte Erenumab zu einer stärkeren Reduktion von Migränetagen und eine geringeren Abbruchrate wegen Nebenwirkungen als Topiramat (14). Allerdings wurde das Design der Studie kritisiert, da die Studienmedikation bei Auftreten von Nebenwirkungen nicht reduziert werden konnte, die Zieldosis im Topiramat-Arm vorgegeben war, im Erenumab-Arm dagegen individuell gewählt werden konnte und bei Abbruch der Studientherapie im Topiramat-Arm kein alternativer, zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff eingenommen werden konnte (7). Die hohe Abbruchrate im Topiramat-Arm führte dazu, dass ein großer Anteil der Patienten, die eine Vergleichstherapie erhielten, über den längsten Zeitraum der Erhaltungsphase unbehandelt war (14). Diese Faktoren führen zu einem Bias, der den

Topiramat-Arm der Studie benachteiligt. In der klinischen Praxis wird bei Unverträglichkeit eines Wirkstoffs in der Migräneprophylaxe üblicherweise auf einen anderen Wirkstoff gewechselt. Zudem ist die Dosis der Migräneprophylaxe individuell anzupassen, um die Rate an Nebenwirkungen zu minimieren. Eine Studie mit Migränepatienten sollte eine Vergleichstherapie unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte im Sinne einer „Best clinical practice“ durchführen.

Die Versorgungspraxis in Deutschland wird durch eine große Beobachtungsstudie dargestellt, die 243.471 Patienten mit Migräne einschloss, die zwischen 2008 und 2016 behandelt wurden (15). 22,3 % der Patienten erhielten mindestens ein Rezept für einen für die Migräneprophylaxe zugelassenen Wirkstoff oder Valproinsäure; bei Patienten mit komplizierter Migräne (einschließlich chronische Migräne) war dies bei 38,0 % der Fall. Mit Abstand am häufigsten wurden Betablocker verordnet (53,8 %), vermutlich jedoch bei vielen Patienten mit internistischer Indikation und nicht primär als Migräneprophylaxe. Nur wenigen Patienten (4,0 %) wurde mehr als ein zur Migräneprophylaxe zugelassener Wirkstoff oder Valproinsäure verordnet. In einer weiteren epidemiologischen Studie nahmen nur 2,4 % der Teilnehmer in Deutschland mit mindestens fünf Migränetagen pro Monat eine medikamentöse Prophylaxe ein (16). Die OVERCOME-Studie basiert auf den Daten von über 20.000 Erwachsenen in Deutschland und Spanien, bei denen die Diagnose einer Migräne über einen internetbasierten Survey ermittelt wurde (17). Der Anteil derer, die aufgrund Häufigkeit und Schwere der Migräne für eine Prophylaxe geeignet waren, betrug 13,2 %, davon erhielten 73,9 % zum Zeitpunkt der Studie keine medikamentöse Prophylaxe. Antiepileptika wurden von 12,4 %, Antidepressiva von 15,1 % und Antihypertensiva von 14,7 % der Teilnehmer eingenommen, die für eine medikamentöse Prophylaxe geeignet waren. Allerdings wurde nicht ermittelt, ob diese Wirkstoffe explizit zur Migräneprophylaxe oder für eine andere Indikation verschrieben wurden. Eine Behandlung mit Onabotulinumtoxin A erhielten 2,4 % der Teilnehmer, bei denen eine Indikation für eine Migräneprophylaxe vorlag.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Eine Sonderstellung nimmt die medikamentöse Prophylaxe der chronischen Migräne ein, für die neben den vier in der EU zugelassenen monoklonalen Antikörper lediglich Topiramat und Botulinumtoxin zugelassen sind. Für andere, bei der episodischen Migräne nachweisbar wirksame Migräneprophylaktika ist die Studienlage hinsichtlich der chronischen Migräne unzureichend (3).

#### Referenzliste:

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68(5):343–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
2. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(6):478–88. doi: 10.1177/0333102414547138.
3. Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne; S1-Leitlinie; DGN und DMKG 2022, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: <https://dgn.org/leitlinie/therapie-der-migraneattacke-und-prophylaxe-der-migrane-2022>.

4. Zulassungsinhaber von Topiramat-haltigen Arzneimitteln: Topiramat: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft; Rote-Hand-Brief; 2.11.2023.
5. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(6):CD010611. doi: 10.1002/14651858.CD010611.
6. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One* 2015; 10(7):e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733.
7. 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 SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse; Berlin, 21.10.2021: Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-669\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf).
8. Diener H-C. CGRP antibodies for migraine prevention - new kids on the block. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(3):129–30. doi: 10.1038/s41582-019-0139-7.
9. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache* 2019; 59 Suppl 2:20–32. doi: 10.1111/head.13583.
10. Overeem LH, Raffaelli B, Mecklenburg J, Kelderman T, Neeb L, Reuter U. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2021; 35(8):805–20. doi: 10.1007/s40263-021-00834-9.
11. Varnado OJ, Manjelievskaia J, Ye W, Perry A, Schuh K, Wenzel R. Treatment Patterns for Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies Including Galcanezumab versus Conventional Preventive Treatments for Migraine: A Retrospective US Claims Study. *Patient Prefer Adherence* 2022; 16:821–39. doi: 10.2147/PPA.S346660.
12. Tfelt-Hansen P, Diener H-C, Steiner TJ. Problematic presentation and use of efficacy measures in current trials of CGRP monoclonal antibodies for episodic migraine prevention: A mini-review. *Cephalalgia* 2020; 40(1):122–6. doi: 10.1177/0333102419877663.
13. Haghdoost F, Puleda F, Garcia-Azorin D, Huessler E-M, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia* 2023; 43(4):3331024231159366. doi: 10.1177/03331024231159366.
14. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022; 42(2):108–18. doi: 10.1177/03331024211053571.
15. Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, Friedrichs M, Friedel H, Katsarava Z. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *J Headache Pain* 2020; 21(1):85. doi: 10.1186/s10194-020-01154-x.
16. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018; 19(1):10. doi: 10.1186/s10194-018-0839-1.

17. Pascual J, Panni T, Dell'Agnello G, Gonderten S, Novick D, Evers S. Preventive treatment patterns and treatment satisfaction in migraine: results of the OVERCOME (EU) study. *J Headache Pain* 2023; 24(1):88. doi: 10.1186/s10194-023-01623-z.