

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atogepant (AQUIPTA®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	31
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	31
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	35
4.2.5.2.3 Statistische Methodik	54
4.2.5.3 Metaanalysen	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	73
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	74
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	79
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	82
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	82
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	82
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	83
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	83
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	83
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	86
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	86
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	86
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	87
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	88
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	88
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	90
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	91
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	93
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	93
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	93
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	93
4.4.2.1	Klinisches Krankheitsbild und Versorgungsrelevanz der Migräne	94
4.4.2.2	Behandlungsstrategie der Akuttherapie von Migräne und therapeutischer Bedarf.....	95
4.4.2.3	Erweiterung des Therapiespektrums durch Atogepant	96
4.4.2.4	Relevanz der Studie ECLIPSE für die Nutzenbewertung.....	96
4.4.2.5	Darstellung der Studie ECLIPSE	97
4.4.2.5.1	Studiendesign der Studie ECLIPSE	97
4.4.2.5.2	Diskussion des Studiendesigns der Studie ECLIPSE.....	100
4.4.2.5.3	Studienpopulation, Studiendurchführung und externe Validität	102
4.4.2.5.3.1	Beschreibung der Studienpopulation der Studie ECLIPSE	102
4.4.2.5.4	Studienverlauf und -abbrüche.....	107
4.4.2.5.5	Beobachtungsdauern.....	109
4.4.2.5.6	Zeitliche Struktur der Attacken und Einnahmen der Studienmedikation.....	110
4.4.2.5.7	Einnahme von Rescue-Medikation und nicht-medikamentösen Therapien.....	110
4.4.2.5.8	Übertragbarkeit der Studie ECLIPSE auf den deutschen Versorgungskontext.....	111
4.4.2.5.9	Studienergebnisse der Studie ECLIPSE.....	112

4.4.2.5.9.1	Morbidität.....	112
4.4.2.5.9.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	125
4.4.2.5.9.3	Verträglichkeit	129
4.4.2.5.10	Gesamtschau	131
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	133
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	133
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	133
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	134
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	134
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	134
4.6	Referenzliste	136
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		144
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		148
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)		150
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)		151
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		158
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		161

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach direkt vergleichenden Studien	14
Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach direkt vergleichenden Studien	22
Tabelle 4-3: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika in der Studie ECLIPSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Atogepant	35
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	78
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	81
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	81

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	83
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	84
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	84
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	85
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	85
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	88
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	88
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	89
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	89
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	92
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-31: Demografische Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie ECLIPSE (mITT1-Population)	102
Tabelle 4-32: Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ECLIPSE (mITT1-Population)	103
Tabelle 4-33: Patientenstatus und Abbruchgründe in der Studie ECLIPSE (SAS1-Population)	107
Tabelle 4-34: Dauer der Studienteilnahme in der Studie ECLIPSE (SAS1-Population).....	109
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte der Studie ECLIPSE (mITT1-Population)	112
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie ECLIPSE (mITT1-Population).....	125
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Verträglichkeitsendpunkte der Studie ECLIPSE (SAS1-Population)	129
Tabelle 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	133
Tabelle 4-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	158
Tabelle 4-40 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	162

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	79
Abbildung 3: Studiendesign der Studie ECLIPSE.....	99

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT1B	Serotonin (5-Hydroxytryptamin) Rezeptor 1B
5-HT1B/1D	Serotonin (5-Hydroxytryptamin) Rezeptor 1B/1D
A	Atogepant
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body Mass Index
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CFS	Cognitive Function Scale
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CS	Compound Symmetry
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
DB	Doppelblind (Double Blind)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
eDiary	Elektronisches Tagebuch
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	European Quality of Life Group 5 Dimensions 5 Level Version
EU	Europäische Union

EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
FDS	Functional Disability Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GLMM	Generalisiertes lineares gemischtes Modell (Generalized Linear Mixed Model)
IHS	International Headache Society
Interaktion	Interaktionstest Behandlung x Attacke
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
LSM	Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least Square Mean)
LSMD	Differenz der Kleinste-Quadrate Mittelwerte (Least Square Mean Difference)
m	männlich
MBS	Am meisten belastendes Symptom (Most Bothersome Symptom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings

MID	Minimally Important Difference
mITT1	modifizierte Intention To Treat Population der DB-Phase (modified Intention To Treat 1)
MMRM	Gemischte Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures)
MOH	Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch (medication overuse headache)
MQoLQ	Migraine Quality of Life Questionnaire
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Population
n	Anzahl der Patienten mit Beobachtung/Merkmal/Ereignis/in der jeweiligen Kategorie
n.b.	nicht berechenbar
n.d.	nicht durchgeführt
NCT	National Clinical Trial
N _{MBS}	Anzahl der Patienten, die für die jeweilige Attacke die Behandlung erhalten haben und für die für diese Attacke eine Baseline-Erhebung des MBS vorlag
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OATP	Organo-Anion-Transporter Polypeptide
OLE	Open-Label-Erweiterungsphase (open-label extension)
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PBO	Placebo
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SAS1	Sicherheitspopulation der DB-Phase (Safety Analysis Set 1)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)

SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TEAE	Therapiebedingtes Unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
URL	Eindeutige Webadresse (Uniform Resource Locator)
US	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
V	Visite
vs.	versus
w	weiblich
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis: In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Atogepant (Aquipta®) ist zugelassen zur Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen [1]. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) der Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die Europäische Union (EU)-Kommission vom 29.05.2026 nachgewiesen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT).

Im Folgenden werden die Anforderungen an die Patientenpopulation, Intervention, ZVT, patientenrelevanten Endpunkte und die Studientypen für die vorliegende Nutzenbewertung definiert.

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung relevante Population umfasst Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen. Laut Fachinformation ist Atogepant (Aquipta®) indiziert zur

„Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen“ [1].

Intervention

Als Intervention wurde Atogepant untersucht. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Standarddosierung 60 mg Atogepant (Aquipta®) bei Bedarf maximal einmal täglich als Filmtablette. Bei Patienten mit Einnahme von starken CYP3A-Inhibitoren oder starken Organo-Anion-Transporter Polypeptide (OATP)-Inhibitoren sowie bei Patienten mit schwerer oder

terminaler Niereninsuffizienz wird die Anwendung von Atogepant 10 mg einmal täglich empfohlen [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 13.11.2025 (Beratungsanforderung 2025-B-249) hat der G-BA folgende ZVT für Atogepant festgelegt [2]:

„Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- selektiven Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und
- nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen).

Wie in Modul 3A dargelegt, folgt AbbVie der Festlegung der ZVT des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 13.11.2025 und zieht diese für die Informationsbeschaffung im Rahmen dieses Dossiers heran, um die Anforderungen des Bewertungsverfahrens zu erfüllen.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Studientypen und Studiendauer

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) herangezogen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen gefordert und auch im Rahmen der Nutzenbewertung vorausgesetzt [3, 4].

Datenquellen

Auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und der Studienergebnisdatenbank Clinical Data Search Portal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) durchgeführt. Zudem wurde auf der Internetseite des G-BA eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits über andere Rechenschritte identifiziert wurden, um ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die in anderen, öffentlich zugänglichen Quellen nicht abgebildet sind. Durch die systematischen Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Studien,

die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-1 erfüllten, wurden eingeschlossen.

Tabelle 4-1: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach direkt vergleichenden Studien

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1. Population	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen	Population entspricht nicht dem Einschlusskriterium
2. Intervention	Anwendung gemäß Fachinformation: Orale Anwendung von 60 mg Atogepant (Aquipta®) bei Bedarf, maximal einmal täglich	Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium
3. Vergleichstherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von • selektiven Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und • nicht-steroidalen Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)	Vergleichstherapie entspricht nicht dem Einschlusskriterium
4. Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5. Studientyp	RCT	Keine RCT oder Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen
6. Studiendauer	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase ≥ 12 Wochen und Beobachtung von ≥ 2 Migräneattacken	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase < 12 Wochen oder Beobachtung von < 2 Migräneattacken
7. Ergebnisdarstellung	Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister); Berücksichtigung von Meta-Analysen als primäre Veröffentlichung der Daten (Primärliteratur); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch. <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR) werden ausgeschlossen</i>

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
5HT: Serotonin (5-Hydroxytryptamin); EU-CTR: EU Clinical Trials Registry; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Für die Nutzenbewertung wurden Publikationen eingeschlossen, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprachen. Insbesondere mussten ausreichende Informationen enthalten sein, um die Methodik und die Ergebnisse der Studien beurteilen zu können. Dies sind z. B. Studienberichte, Volltextpublikationen in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern. Meta-Analysen auf Basis von Primärpublikationen konnten ebenfalls eingeschlossen werden. Ebenfalls berücksichtigt wurden verfügbare Ergebnisse auf den Internetseiten des G-BA (insbesondere Herstellerdossiers und Bewertungsberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG).

Nicht berücksichtigt wurden Konferenzbeiträge, da diese keine ausreichende Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse erlauben. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Meta-Analysen auf der Basis bereits publizierter Studiendaten. Ausgeschlossen wurden zudem Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar waren.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde keine relevante RCT im Anwendungsgebiet identifiziert. Zwar liegt mit der von AbbVie gesponserten und durchgeführten Studie ECLIPSE eine qualitativ hochwertige, zulassungsrelevante RCT vor, die jedoch aufgrund der Vergleichstherapie formell nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

Da die Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT herangezogen werden kann, entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials sowie die Analyse der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene gemäß Vorgaben des G-BA.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegt mit der von AbbVie gesponserten und durchgeführten Studie ECLIPSE eine qualitativ hochwertige, zulassungsrelevante RCT vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Atogepant in mehreren Migräneattacken untersucht, jedoch aufgrund der Vergleichstherapie formell nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde deshalb keine relevante RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.

Obwohl die Studie ECLIPSE aufgrund der Vergleichstherapie für die Ableitung eines Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der ZVT in der vom G-BA vorgesehenen Population formell nicht berücksichtigt werden kann, ist ihre Darstellung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens relevant, um eine evidenzbasierte und patientenorientierte Entscheidungsfindung sicherzustellen. Die Studie liefert wichtige Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Atogepant und unterstreicht dessen Potenzial als neue Therapieoption zur Akutbehandlung von Migräne. Folglich werden die Studie und ihre Ergebnisse in Abschnitt 4.4.2 ergänzend dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Atogepant (Aquipta®) ist zur Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen zugelassen [1]. Atogepant ist ein oral wirksamer, kompetitiver Antagonist des Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-Rezeptors und gehört zu den Gepanten der zweiten Generation.

Migräne ist aus Sicht von Patienten eine erheblich belastende chronische Erkrankung, deren Krankheitsbelastung über die akuten Kopfschmerzphasen hinausgeht und den Alltag der Betroffenen dauerhaft prägt [5]. Die Akuttherapie der Migräne erfolgt gemäß Leitlinie in drei Therapiestufen. In der ersten Therapiestufe erhalten Patienten NSAR, in der zweiten Therapiestufe werden Triptane eingesetzt [6]. In der dritten Therapiestufe befinden sich Patienten, für die Triptane nicht geeignet sind. Trotz leitlinienbasierter stufenweiser Therapie bestehen für diese Patienten weiterhin relevante Versorgungslücken, da diese unter Triptanen keine wirksame und anhaltende Symptomkontrolle erreichen oder Triptane aufgrund unzureichender Wirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können (Triptan-ungeeignete Patienten) [6–19]. Die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten sind limitiert und es besteht kein einheitlich etablierter Therapiestandard. Daraus ergibt sich ein klarer medizinischer Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen zur Akutbehandlung der Migräne, die wirksam, zuverlässig und anhaltend einen Behandlungserfolg bei gleichzeitig günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ermöglichen. Vor diesem Hintergrund bietet Atogepant Patienten mit Migräne eine zusätzliche Akuttherapieoption und erweitert damit das bislang limitierte Therapiespektrum.

Zur Beurteilung des klinischen Werts von Atogepant bildet die Studie ECLIPSE mit ihrem Studiendesign eine ethisch vertretbare, methodisch robuste und praxisnahe Evidenzbasis. Sie ermöglicht die Erfassung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Atogepant sowie die Beurteilung der Effekte über einzelne Attacken hinaus [20].

In der Studie ECLIPSE zeigte sich bereits 2 Stunden nach Einnahme eine ausgeprägte Überlegenheit von Atogepant gegenüber Placebo in den zentralen, patientenrelevanten Endpunkten Kopfschmerzfreiheit und Schmerzlinderung, begleitet von Vorteilen in der Symptomkontrolle durch ein rasches Abklingen typischer Migräne-Begleitsymptome wie Photophobie, Phonophobie und Übelkeit. Die Wirksamkeitsvorteile in Kopfschmerzfreiheit und Schmerzlinderung traten in einer Attacke innerhalb von 2 Stunden ein, blieben von 2 bis 24 bzw. 48 Stunden nach der Einnahme von Atogepant anhaltend bestehen und wiederholten sich bei der Untersuchung mehrerer Migräneattacken. Darüber hinaus reduzierte Atogepant den Bedarf an Rescue-Medikation und trägt so zu einer relevanten Entlastung der Patienten bei. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Einnahme von Triptanen und NSAR als Rescue-Medikationen zur Entwicklung von Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch (medication overuse headache, MOH) beitragen kann, was die Relevanz dieses Endpunkts über den unmittelbaren Behandlungserfolg hinaus weiter unterstreicht. Atogepant ermöglicht somit eine wirksame und langanhaltende Symptomkontrolle in der Akutbehandlung von Migräneattacken [21, 22].

Die patientenberichteten Endpunkte der Studie ECLIPSE bestätigten die Relevanz der Wirkung von Atogepant in der Akutbehandlung von Migräne. Bereits nach 2 Stunden berichteten unter Atogepant signifikant mehr Patienten über eine klinisch relevante Veränderung des Migränezustands unter Therapie. Zugleich zeigte sich unter Atogepant eine Erholung der funktionellen Beeinträchtigung und der kognitiven Funktionsfähigkeit. Somit waren Patienten unter Atogepant früher wieder fähig, klar zu denken und ihre Funktion in Alltag und Arbeit wiederzuerlangen. Schließlich zeigte die Studie ECLIPSE unter Behandlung mit Atogepant eine patientenrelevante Verbesserung sowohl des allgemeinen Gesundheitszustands als auch der migränespezifischen Lebensqualität [21, 22].

Zusammenfassend adressiert Atogepant damit nicht nur den Kopfschmerz, sondern auch die Begleitsymptome, funktionellen Einschränkungen, das klare Denkvermögen und die Lebensqualität. Die positiven Effekte ließen sich zuverlässig in mehreren Migräneattacken nachweisen [21, 22].

Insgesamt zeigte sich in allen beobachteten Migräneattacken eine hohe Verträglichkeit und Sicherheit von Atogepant in der Studie ECLIPSE, die auf dem Niveau von Placebo liegt. Es ergaben sich keine Signale für erhöhte Risiken durch die Einnahme von Atogepant. Die im Dossier dargestellten Daten der Doppelblind (Double Blind, DB)-Phase der Studie ECLIPSE zeigten selten schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) sowie sehr wenige Therapieabbrüche bedingt durch UE [21, 22]. Darüber hinaus wird die langfristige Verträglichkeit von Atogepant durch Erfahrungen aus der täglichen Anwendung zur Migräne-Prophylaxe gestützt, unter der sich auch über 12 Wochen hinweg keine Hinweise auf relevante Sicherheitssignale im Verträglichkeitsprofil ergaben [23, 24].

Zusammenfassend zeigte die Studie ECLIPSE, dass Atogepant in der Akutbehandlung der Migräne einen klinisch relevanten Nutzen bei einem zugleich langanhaltenden, günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bietet. Dies kann für Patienten mit Migräne eine spürbare Entlastung im Alltag bedeuten, insbesondere im Sinne einer besseren Planbarkeit des täglichen Lebens, der Wiederaufnahme beruflicher und sozialer Aktivitäten sowie die Reduktion krankheitsbedingter funktioneller Einschränkungen, die sich typischerweise in eingeschränkter Konzentrations- und Leistungsfähigkeit, reduzierter Produktivität, der Notwendigkeit von Rückzug oder Ruhe sowie in krankheitsbedingten Fehlzeiten äußern können. Daher kann Atogepant bei Migräneklienten zu einem klinisch relevanten Zugewinn an Autonomie, Kontrolle und Vertrauen in die eigene Leistungsfähigkeit sowie die Fähigkeit, klar zu denken, führen. Dies sind zentrale Aspekte für Patienten mit einer Erkrankung, die den Alltag häufig dauerhaft prägt und die Teilhabe am sozialen, beruflichen und privaten Leben stark einschränkt. Damit unterstützt Atogepant Klienten dabei, die durch Migräne eingeschränkte Alltagsfunktion wiederherzustellen und kann so einen bedeutsamen Beitrag dazu leisten, Betroffenen wieder eine vollwertige Teilhabe am alltäglichen Leben zu ermöglichen.

Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) der Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 29.05.2026 nachgewiesen. Da die Studie ECLIPSE im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aus formellen Gründen nicht

berücksichtigt werden kann, ist eine Ableitung eines Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der ZVT nicht möglich. Die medizinische Einordnung der Versorgungsrelevanz von Atogepant ist dennoch wesentlich. Atogepant zeichnet sich insbesondere durch die in mehreren Attacken nachgewiesene, langanhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit aus und stellt damit eine wertvolle Therapiealternative dar. Für Patienten, für die keine krankheitsspezifische Standardtherapie zur Akutbehandlung verfügbar ist (Triptan-ungeeignete Patienten), besitzt Atogepant einen besonderen klinischen Wert. Damit adressiert Atogepant den hohen therapeutischen Bedarf bisher unzureichend versorgter Migränapatienten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Atogepant (Aquipta®) ist zugelassen zur Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen [1]. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) der

Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 29.05.2026 nachgewiesen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT.

Im Folgenden werden die Anforderungen an die Patientenpopulation, Intervention, ZVT, patientenrelevanten Endpunkte und die Studientypen für die vorliegende Nutzenbewertung definiert.

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung relevante Population umfasst Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen. Laut Fachinformation ist Atogepant (Aquipta®) indiziert zur

„Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen“ [1].

Intervention

Als Intervention wurde Atogepant untersucht. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Standarddosierung 60 mg Atogepant (Aquipta®) bei Bedarf maximal einmal täglich als Filmtablette. Bei Patienten mit Einnahme von starken CYP3A-Inhibitoren oder starken OATP-Inhibitoren sowie bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz wird die Anwendung von Atogepant 10 mg einmal täglich empfohlen [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 13.11.2025 (Beratungsanforderung 2025-B-249) hat der G-BA folgende ZVT für Atogepant festgelegt [2]:

„Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- selektiven Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und
- NSAR (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen).

Aus Sicht von AbbVie berücksichtigt die vom G-BA festgelegte ZVT die besondere Versorgungssituation der Patienten, für die Triptane nicht geeignet sind, nicht hinreichend. Für diese Migränepatienten bestehen relevante Einschränkungen für die Akuttherapie der Migräne, etwa aufgrund von kardiovaskulären Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder fehlender Wirksamkeit, wodurch die Behandlungsoptionen der ZVT (Triptane und NSAR) faktisch nicht angemessen sind (Vgl. Modul 3A). In dieser Behandlungssituation existiert kein etablierter Therapiestandard, obwohl Migräneattacken weiterhin eine erhebliche Belastung für die Betroffenen darstellen und ihre Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Die vorliegende Leitlinie macht deutlich, dass für Triptan-ungeeignete Patienten nur begrenzte medikamentöse

Alternativen zur Verfügung stehen (Vgl. Modul 3A). Daraus ergibt sich, dass diese Patientengruppe eine relevante Versorgungsgruppe mit besonderem therapeutischem Bedarf darstellt [6].

Wie in Modul 3A dargelegt, folgt AbbVie der Festlegung der ZVT des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 13.11.2025 und zieht diese für die Informationsbeschaffung im Rahmen dieses Dossiers heran, um die Anforderungen des Bewertungsverfahrens zu erfüllen.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Studientypen und Studiendauer

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) herangezogen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen gefordert und auch im Rahmen der Nutzenbewertung vorausgesetzt [3, 4].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Studien, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-2 erfüllten, wurden eingeschlossen.

Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach direkt vergleichenden Studien

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1. Population	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen	Population entspricht nicht dem Einschlusskriterium
2. Intervention	Anwendung gemäß Fachinformation: Orale Anwendung von 60 mg Atogepant (Aquipta®) bei Bedarf, maximal einmal täglich	Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium
3. Vergleichstherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von • selektiven Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und • nicht-steroidalen Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)	Vergleichstherapie entspricht nicht dem Einschlusskriterium
4. Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5. Studientyp	RCT	Keine RCT oder Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen
6. Studiendauer	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase ≥ 12 Wochen und Beobachtung von ≥ 2 Migräneattacken	Studiendauer der relevanten vergleichenden Studienphase < 12 Wochen oder Beobachtung von < 2 Migräneattacken
7. Ergebnisdarstellung	Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister); Berücksichtigung von Meta-Analysen als primäre Veröffentlichung der Daten (Primärliteratur); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch. <i>Sonderregel für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials): Treffer aus Registern, in denen eine separate Recherche durchgeführt wird (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR), werden ausgeschlossen</i>
5HT: Serotonin (5-Hydroxytryptamin); EU-CTR: EU Clinical Trials Registry; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Für die Nutzenbewertung wurden Publikationen eingeschlossen, die den Anforderungen der

Nutzenbewertung entsprachen. Insbesondere mussten ausreichende Informationen enthalten sein, um die Methodik und die Ergebnisse der Studien beurteilen zu können. Dies sind z. B. Studienberichte, Volltextpublikationen in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern. Meta-Analysen auf Basis von Primärpublikationen konnten ebenfalls eingeschlossen werden. Ebenfalls berücksichtigt wurden verfügbare Ergebnisse auf den Internetseiten des G-BA (insbesondere Herstellerdossiers und Bewertungsberichte des IQWiG).

Nicht berücksichtigt wurden Konferenzbeiträge, da diese keine ausreichende Beurteilung der Methodik und der Ergebnisse erlauben. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Meta-Analysen auf der Basis bereits publizierter Studiendaten. Ausgeschlossen wurden zudem Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar waren.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden an die Einschlusskriterien der jeweiligen Datenbank angepasst. Die Suchstrategien bestehen jeweils aus einer Kombination von Freitextbegriffen und Schlagworten („Medical Subject Headings“ (MeSH)) oder verwandte Begriffe, die in anderen Datenbanken enthalten sind).

Um die Recherche mit einer möglichst hohen Sensitivität durchzuführen, enthält die Suchstrategie nur Suchbegriffe für die Erkrankung und Intervention in Verbindung mit einem validierten RCT-Filter. Die verwendeten Suchstrategien sind für jede Datenbank detailliert beschrieben (Anhang 4-A). Die Suche wurde am 15.04.2026 in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane durchgeführt.

Für die Suche nach relevanten Studien wurde keine Einschränkung hinsichtlich des Publikationsdatums vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Neben der systematischen Recherche in medizinischen Datenbanken wurde ebenfalls eine Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt.

Studienregister

Die Suche erfolgt in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/) (<https://www.clinicaltrials.gov/>), EU CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) und CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>). Die Suchstrategie wurde für alle Register separat entwickelt und es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen. Die Suche erfolgte am 15.04.2026. Der Überblick über die verwendeten Suchstrategien ist unter Anhang 4-B aufgeführt.

Studienergebnisdatenbanken

Die Suche erfolgte zusätzlich über das Clinical Data Search Portal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>). Die Suche wurde auf Einträge mit Ergebnisberichten zu Studien, die anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden eingeschränkt. Der Überblick über die verwendeten Suchstrategien ist unter Anhang 4-B aufgeführt. Die Suche erfolgte am 15.04.2026.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits über andere Rechenschritte identifiziert wurden und dient dazu, ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die in anderen, öffentlich zugänglichen Quellen nicht abgebildet sind. Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie fand nicht statt. Die Suche erfolgte am 15.04.2026.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bibliografische Literaturrecherche

Die in den medizinischen Datenbanken gefundenen Treffer wurden nach der Entfernung von Dubletten durch Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (Vgl. Tabelle 4-2) selektiert.

Zunächst wurde ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt. Gleichzeitig wurden in diesem Schritt auch Ergebnisse ausgeschlossen, wenn z. B. über die Art der Veröffentlichung deutlich erkennbar war, dass es sich um Abstracts oder Reviews und nicht um die Vollpublikation einer Studie handelte. Publikationen, bei denen anhand des Titels und des Abstracts keine eindeutige Relevanzbeurteilung möglich war, wurden im Volltext gesichtet. Studien, die durch die

Sichtung des Volltextes ausgeschlossen wurde, wurden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Die Studienselektion wurde unabhängig voneinander von zwei Personen durchgeführt. Bei Unstimmigkeiten bezüglich Ein- und Ausschlusses des Treffers wurde ein Konsens gefunden.

Studienregister

Die Auswahl der einzubeziehenden Treffer aus der Suche in den Studienregistern erfolgte getrennt für jedes Studienregister anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (Vgl. Tabelle 4-2). Die Selektion wurde anhand der im Studienregister hinterlegten Informationen getroffen. Gründe für den Ausschluss von Studien aus der Suche in Studienregistern sind in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Auswahl der Studien erfolgte wie bei der bibliografischen Literaturrecherche unabhängig voneinander durch zwei Personen. Bei Unstimmigkeiten bezüglich Ein- und Ausschlusses des Treffers wurde ein Konsens gefunden.

Studienergebnisdatenbanken

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken beschränkte sich auf Studien, die bereits durch die Literaturrecherche oder Studienregisterrecherche identifiziert wurden.

G-BA-Website

Die Suche auf der Website des G-BA beschränkte sich auf Studien, die bereits durch die Literaturrecherche oder Studienregisterrecherche identifiziert wurden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde keine relevante RCT im Anwendungsgebiet identifiziert. Zwar liegt mit der von AbbVie gesponserten und durchgeführten Studie ECLIPSE eine qualitativ hochwertige, zulassungsrelevante RCT vor, die jedoch aufgrund der Vergleichstherapie formell nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

Da die Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der ZVT herangezogen werden kann, entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials sowie die Analyse der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene gemäß Vorgaben des G-BA. Entsprechend entfällt die Ausarbeitung von Anhang 4-F.

Obwohl die Studie ECLIPSE aufgrund der Vergleichstherapie für die Ableitung eines Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der ZVT in der vom G-BA vorgesehenen Population formell nicht berücksichtigt werden kann, ist ihre Darstellung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens relevant, um eine evidenzbasierte und patientenorientierte Entscheidungsfindung sicherzustellen. Die Studie liefert wichtige Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Atogepant und unterstreicht dessen Potenzial als neue Therapieoption zur Akuttherapie von Migräne. Folglich wird die Studie in Abschnitt 4.4.2 ergänzend dargestellt.

Angesichts der Relevanz von Angaben zu Patientencharakteristika, patientenrelevanten Endpunkten und statistischen Methoden für die Interpretation von Studienergebnissen, werden diese Aspekte im Folgenden (Abschnitt 4.2.5) in Bezug auf die Studie ECLIPSE beschrieben, um die in Abschnitt 4.4.2 beschriebenen Ergebnisse sachgerecht einordnen zu können.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Da die Studie ECLIPSE für die Ableitung eines Zusatznutzens in der vom G-BA vorgesehenen relevanten Patientenpopulation formell nicht berücksichtigt werden kann, erfolgt keine Darstellung des Studiendesigns und der Studienmethodik gemäß Consolidated Standards of

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Reporting Trials (CONSORT). Stattdessen wird im Abschnitt 4.4.2 eine reduzierte Darstellung relevanter Design- und Methodik-Aspekte zur Unterstützung der Interpretation der Studienergebnisse vorgenommen. Die Erstellung von Anhang 4-E einschließlich eines Flow-Charts zum Patientenfluss entfällt demnach.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Beschreibung der Studienpopulationen erfolgt auf Basis der erfassten Patientencharakteristika zu Baseline. Diese umfassen demografische und krankheitsspezifische Informationen (Vgl. Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika in der Studie ECLIPSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Merkmale	
Geschlecht, n (%)	männlich weiblich fehlend
Alter, Jahre	n (fehlend) MW (SD) Median Min; Max
Altersgruppe, n (%)	< 20 Jahre 20 bis 29 Jahre 30 bis 39 Jahre 40 bis 49 Jahre 50 bis 59 Jahre 60 bis 69 Jahre ≥ 70 Jahre fehlend < 40 Jahre 40 bis 64 Jahre ≥ 65 Jahre fehlend
Abstammung, n (%)	Weiß Asiatisch Andere ^a Multiple ^b fehlend
Ethnie, n (%)	Hispanoamerikaner/Latino Nichthispanoamerikaner/Nichtlatino fehlend
Geografische Region, n (%)	Europa Deutschland China Japan andere fehlend
BMI, kg/m ²	n (fehlend) MW (SD) Median Min; Max

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Krankheitsspezifische Merkmale	
Migräne-Diagnose, n (%)	Migräne mit Aura Migräne ohne Aura Migräne mit und ohne Aura fehlend
Krankheitsdauer, Jahre	n (fehlend) MW (SD) Median Min; Max
MBS, n / N _{MBS} (%)	Bei Attacke 1/Attacke 2/Attacke 3/Attacke 4 Photophobie Phonophobie Übelkeit
Mittelschwere bis schwere Migräneattacken pro Monat innerhalb der vergangenen drei Monate	n (fehlend) MW (SD) Median Min; Max
Nutzung und Art einer alternativen akuten medikamentösen Therapie, n (%)	ja - Triptan oder Triptan-Kombination - Ditan - Ergot oder Ergot-Kombination - NSAR oder NSAR-Kombination - Opioid oder Opioid-Kombination - Antiemetikum - Triptan oder Triptan-Kombination oder Diclofenac oder Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen - Andere nein fehlend
Nutzung von prophylaktischer Migräne-Medikation (aktuell), n (%)	ja

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	Betablocker Candesartan Kalziumkanalblocker Flunarizin Andere Kalziumkanalblocker Antikonvulsiva Topiramat Andere Antikonvulsiva Antidepressiva Trizyklische Antidepressiva Venlafaxin Andere Antidepressiva Vitamine/Nahrungsergänzungsmittel Magnesium Botulinumtoxin NSAR ASS Andere NSAR Andere Nein fehlend
Nutzung von prophylaktischer Migräne-Medikation (jemals), n (%)	ja nein fehlend
Vorbehandlung und Ansprechen auf Triptane (Triptan-Historie), n (%)	Triptan-ungeeignet Triptan-erfahren Triptan-naiv fehlend
Min. 2 Triptane erhalten (jemals), n (%)	ja nein fehlend
Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich prozentuale Angaben auf die gesamte mITT1-Population. a: Die Kategorie "Andere" wurde zugeordnet, wenn eine der Kategorien "Schwarz oder afroamerikanisch", "Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas" oder "Gebürtiger Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner" ausgewählt wurde. b: Die Kategorie "Multiple" wurde zugeordnet, wenn mehr als eine Kategorie der Abstammung ausgewählt wurde. Jeder Patient wurde maximal einmal gezählt. ASS: Acetylsalicylsäure; DB: Doppelblind (Double Blind); MBS: Am meisten belastendes Symptom (Most Bothersome Symptom); max: Maximum; min: Minimum; mITT1: modifizierte Intention To Treat Population der DB-Phase (modified Intention To Treat 1); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patient:innen in der mITT1-Population, die die Frage beantwortet haben; N_{MBS}: Anzahl der Patienten, die für die jeweilige Attacke die Behandlung erhalten haben und für die für diese Attacke eine Baseline-Erhebung des MBS vorlag; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte bilden ab, wie sich ein Patient fühlt, ob und inwieweit er Funktionen und Aktivitäten des täglichen Lebens wahrnehmen kann oder wie lange er lebt [25]. Folgende Auflistung stellt eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte dar, die im Rahmen der Studie ECLIPSE erhoben wurden und in diesem Dossier für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die Beschreibung zur Operationalisierung in der Studie ECLIPSE, die Validität im Anwendungsgebiet und Patientenrelevanz der Endpunkte erfolgt anschließend.

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Atogepant

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Morbidität	
Schmerzbezogene Endpunkte	• Kopfschmerzfreiheit • Anhaltende Kopfschmerzfreiheit • Schmerzlinderung • Anhaltende Schmerzlinderung
Symptombezogene Endpunkte	• Beschwerdefreiheit bezüglich des am meisten belastenden Symptoms (MBS) • Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie • Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie • Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit • Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen • Einnahme von Rescue-Medikation • Veränderung des Migränezustands unter Therapie (PGI-C) • Kognitive Funktion (CFS) • Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Krankheitsspezifische Lebensqualität	• Funktionelle Einschränkung (FDS) • Migräne-spezifische Lebensqualität (MQoLQ)
Verträglichkeit	
Verträglichkeit	• UE jeglichen Schweregrades • Schwere UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen
CFS: Cognitive Function Scale; EQ-5D-5L: European Quality of Life Group 5 Dimensions 5 Level Version; FDS: Functional Disability Scale; MBS: Am meisten belastendes Symptom (Most Bothersome Symptom); MQoLQ: Migraine Quality of Life Questionnaire; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)	

Morbidität: Schmerzbezogene Endpunkte***Kopfschmerzfreiheit****Operationalisierung*

Die Kopfschmerzfreiheit wurde in der Studie ECLIPSE definiert als eine Reduktion von einer mittelschweren oder schweren Kopfschmerzstärke vor Einnahme der Studienmedikation zu keinen Schmerzen. Das Vorliegen von Kopfschmerzfreiheit wurde zu ausgewählten Zeitpunkten nach Einnahme der Studienmedikation gemessen. Die Kopfschmerzstärke wurde von den Patienten in einem elektronischen Tagebuch (eDiary) zu festgelegten Zeitpunkten dokumentiert. Hierbei kam eine vierstufige Skala mit folgenden Stufen zum Einsatz: Keine Schmerzen, leichte Schmerzen, mittelschwere Schmerzen und schwere Schmerzen. Die Erhebung der Kopfschmerzstärke erfolgte vor Einnahme der zugewiesenen Studienmedikation (Baseline) sowie zu den Zeitpunkten 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 24 und 48 Stunden nach Einnahme [20].

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt Kopfschmerzfreiheit für folgende Zeitpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch über die gesamte DB-Phase der Studie ECLIPSE dargestellt:

- Anteil der Patienten mit Kopfschmerzfreiheit 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit Kopfschmerzfreiheit 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit Kopfschmerzfreiheit 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit Kopfschmerzfreiheit 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit Kopfschmerzfreiheit 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

Der Zeitpunkt 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation wurde gewählt, da er den etablierten Standard zur Bewertung der akuten Wirksamkeit in Migränestudien darstellt. Zu diesem Zeitpunkt hat Atogepant die maximale Plasmakonzentration erreicht und der therapeutische Effekt ist vollständig eingetreten sowie ausreichend stabil, um eine klinisch relevante Unterscheidung zwischen Wirksamkeit und fehlender Wirksamkeit zu ermöglichen. 2 Stunden sind als Richtwert international anerkannt, ermöglichen die Vergleichbarkeit mit der bestehenden Evidenzbasis und dienen der Abbildung des Behandlungserfolgs für die Akuttherapie [6, 26, 27]. Der Zeitpunkt 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation entspricht dem Zeitpunkt, zu dem alle Patienten die Möglichkeit hatten, Rescue-Medikation einzunehmen und kommt damit einem aktiven Vergleich mit der ZVT am nächsten. Spätere Zeitpunkte eignen sich primär zur Validierung der Nachhaltigkeit des Effekts. Frühere Zeitpunkte bilden primär den pharmakokinetischen Wirkeintritt ab und werden im Dossier nicht dargestellt.

Validität

Der Endpunkt Kopfschmerzfreiheit ist im Anwendungsgebiet Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura international als valider Wirksamkeitsparameter anerkannt. Die Leitlinien der International Headache Society (IHS) empfehlen Kopfschmerzfreiheit als primären Endpunkt für klinische Studien zur Akuttherapie der Migräne [26]. Auch die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) und die deutsche Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) / Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) bestätigen die Relevanz dieses Endpunkts für die klinische Prüfung [6, 28]. Folglich ist die Kopfschmerzfreiheit als valider und regulatorisch akzeptierter Endpunkt für die Bewertung von Akuttherapeutika bei Migräne anzusehen: er ist klar operationalisiert als vollständiger Rückgang der Kopfschmerzen nach der Behandlung einer Migräneattacke und wird in RCT konsistent und reproduzierbar erhoben.

Patientenrelevanz

Aus Sicht des Patienten ist die schnelle Erreichung von Kopfschmerzfreiheit ein hochrelevantes Ziel in der Akutbehandlung von Migräne. Smelt et al. untersuchten in einem Delphi-Verfahren, welche Behandlungseffekte Migränapatienten als besonders wichtig erachten [29]. Dazu wurden die Patienten offen befragt, was sie sich von einer neuen Migränemedikation wünschen. Als zentraler Befund zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten die Kopfschmerzfreiheit als wichtigsten Therapieerfolg ansieht [29]. Schmerzfreie Phasen werden von Migränapatienten als besonders wertvoll erlebt, weil diese es ermöglichen, wieder aktiv am sozialen, beruflichen und familiären Leben teilzunehmen und somit einen erheblichen Teil ihrer Lebensqualität zurückzugewinnen [29]. Eine schnelle Schmerzfreiheit ermöglicht es den Patienten, Kontrolle über ihre Erkrankung zu gewinnen, was ein zentrales Bedürfnis und Wunsch der Betroffenen ist [5].

Anhaltende Kopfschmerzfreiheit

Operationalisierung

Anhaltende Kopfschmerzfreiheit wurde präspezifiziert als das Erreichen von Kopfschmerzfreiheit (definiert wie der Endpunkt Kopfschmerzfreiheit) 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation bis 24 bzw. 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation. Die Auswertung erfolgt auf Basis der von den Patienten im eDiary dokumentierten Schmerzintensitäten vor Einnahme der Studienmedikation (Baseline) sowie zu 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 24 und 48 Stunden nach Einnahme. Darüber hinaus berücksichtigt die Auswertung eine im eDiary enthaltene, explizite Frage dazu, ob die Patienten innerhalb der jeweils vergangenen 24 bzw. 48 Stunden Kopfschmerzen hatten. Für eine anhaltende Kopfschmerzfreiheit mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Im jeweiligen analysierten Zeitraum trat kein erneuter Kopfschmerz auf und es wurde keine Rescue-Medikation eingenommen [20]. Die Einnahme von Rescue-Medikation gilt als Hinweis auf eine unzureichende oder nicht anhaltende Wirkung der Studienmedikation und damit als Ausschlusskriterium für die Persistenz der Kopfschmerzfreiheit.

Im vorliegenden Dossier werden zusätzlich zu den präspezifizierten Zeitpunkten zwei weitere Auswertungen berücksichtigt. Folgende Endpunkte werden sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten mit anhaltender Kopfschmerzfreiheit im Zeitraum von 2 bis 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit anhaltender Kopfschmerzfreiheit im Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit anhaltender Kopfschmerzfreiheit im Zeitraum von 4 bis 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit anhaltender Kopfschmerzfreiheit im Zeitraum von 4 bis 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

Der Beginn der Auswertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation wurde gewählt, da dies den etablierten Standard zur Bewertung der akuten Wirksamkeit in Migränestudien darstellt. Zu diesem Zeitpunkt ist der therapeutische Effekt vollständig eingetreten und ausreichend stabil, um eine klinisch relevante Unterscheidung zwischen Wirksamkeit und fehlender Wirksamkeit zu ermöglichen. 2 Stunden sind als Richtwert international anerkannt, ermöglichen die Vergleichbarkeit mit der bestehenden Evidenzbasis und dienen der Abbildung des Behandlungserfolgs für die Akuttherapie [6, 26, 27]. Der Zeitpunkt 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation entspricht dem Zeitpunkt, zu dem alle Patienten die Möglichkeit hatten, Rescue-Medikation einzunehmen und kommt damit einem aktiven Vergleich mit der ZVT am nächsten. Spätere Zeitpunkte eignen sich primär zur Beurteilung der Nachhaltigkeit des Effekts und zur Evaluation von Wiederkehrkopfschmerz. Frühere Zeitpunkte bilden primär den pharmakokinetischen Wirkeintritt ab und werden im Dossier nicht dargestellt.

Validität

Der Endpunkt anhaltende Kopfschmerzfreiheit ist im Anwendungsgebiet der Migräne mit oder ohne Aura ein international anerkanntes, hochvalides Maß für den Therapieerfolg einer Migränebehandlung [6, 26, 28]. Er wurde in der IHS-Leitlinie als zentrales Maß zur Beurteilung der Akutbehandlung und als das übergeordnete Ziel in der Arzneimittelentwicklung beschreiben [26]. Folglich ist die anhaltende Kopfschmerzfreiheit als valider und regulatorisch akzeptierter Endpunkt für die Bewertung von Akuttherapeutika bei Migräne anzusehen. Die Validität dieses Endpunkts ergibt sich durch mehrere Aspekte: Die anhaltende Kopfschmerzfreiheit ist klar operationalisiert, robust [26] reproduzierbar und lässt sich patientenberichtet zuverlässig erfassen.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunkts anhaltende Kopfschmerzfreiheit ist durch mehrere Studien klar belegt. In einer Delphi-Befragung wurde gezeigt, dass Migränapatienten nicht nur eine schnelle, sondern auch eine anhaltende Schmerzfreiheit ohne Wiederkehr der Beschwerden als besonders relevant empfinden [29]. In einem systematischen Review der gelebten Erfahrung von Patienten mit chronischen Kopfschmerzen wurde bestätigt, dass die

Kontrolle über die Erkrankung und die Möglichkeit, den Alltag ohne ständig drohende Kopfschmerzen zu gestalten, zentrale Wünsche der Patienten sind [5]. Eine anhaltende Kopfschmerzfreiheit kann den Patienten Sicherheit und Kontrolle geben, dass sie über einen längeren Zeitraum ihren alltäglichen Aktivitäten wie geplant nachgehen können. Somit ist der Endpunkt anhaltende Kopfschmerzfreiheit als ein hoch patientenrelevanter Endpunkt in der Migränetherapie anzusehen.

Schmerzlinderung

Operationalisierung

Die Schmerzlinderung wurde in der Studie ECLIPSE definiert als eine Reduktion von einer mittelschweren oder schweren Kopfschmerzstärke vor Einnahme der Studienmedikation zu leichten Schmerzen oder keinen Schmerzen, gemessen zu ausgewählten Zeitpunkten nach Einnahme der Studienmedikation. Die Analysezeitpunkte entsprechen den Zeitpunkten der Kopfschmerzfreiheit. Die Dokumentation und Erhebung der Kopfschmerzstärke erfolgte analog zur Erhebung des Endpunkts Kopfschmerzfreiheit und wurde zu den gleichen, vordefinierten Zeitpunkten vor und nach Einnahme der Studienmedikation von den Patienten im eDiary dokumentiert [20].

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

Der Zeitpunkt 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation wurde gewählt, da dies den etablierten Standard zur Bewertung der akuten Wirksamkeit in Migränestudien darstellt. Zu diesem Zeitpunkt ist der therapeutische Effekt vollständig eingetreten und ausreichend stabil, um eine klinisch relevante Unterscheidung zwischen Wirksamkeit und fehlender Wirksamkeit zu ermöglichen. 2 Stunden sind als Richtwert international anerkannt, ermöglichen die Vergleichbarkeit mit der bestehenden Evidenzbasis und dienen der Abbildung des Behandlungserfolgs für die Akuttherapie [6, 26, 27]. Der Zeitpunkt 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation entspricht dem Zeitpunkt, zu dem alle Patienten die Möglichkeit hatten, Rescue-Medikation einzunehmen und kommt damit einem aktiven Vergleich mit der ZVT am nächsten. Spätere Zeitpunkte eignen sich primär zur Validierung der Nachhaltigkeit des Effekts.

Frühere Zeitpunkte bilden primär den pharmakokinetischen Wirkeintritt ab und werden im Dossier nicht dargestellt.

Validität

Der Endpunkt Schmerzlinderung ist im Anwendungsgebiet Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura gut validiert. Die IHS-Leitlinien und die Empfehlung der FDA für Migränetherapeutika führen ihn neben Schmerzfreiheit als wichtigen Endpunkt auf [26, 28]. Die EMA/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Pain-Leitlinie unterstützt zudem die Verwendung dieses Endpunkts in der Prüfung von Schmerzmitteln [30]. Eine systematische Übersicht bestätigt die robuste Datenerhebung und verständliche Definition der Schmerzlinderung und ihre Verwendung als Wirksamkeitsindikator [31]. Die Schmerzlinderung als Endpunkt ist demnach eindeutig definiert, regulatorisch anerkannt und methodisch zuverlässig erfassbar, wodurch ihre Validität als für die Bewertung von Akuttherapeutika im Anwendungsgebiet belegt ist.

Patientenrelevanz

Neben der vollständigen Schmerzfreiheit sehen Patienten auch eine schnelle und spürbare Schmerzlinderung als wichtiges Therapieziel an. In der Delphi-Befragung von Smelt et al. wurde die Linderung der Kopfschmerzen als einer der wichtigsten gewünschten Behandlungseffekte genannt [29]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Linderung der Kopfschmerzsymptomatik mit einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen einhergeht [32].

Anhaltende Schmerzlinderung

Operationalisierung

Anhaltende Schmerzlinderung wurde präspezifiziert als das Erreichen von Schmerzlinderung (definiert wie der Endpunkt Schmerzlinderung) 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation bis 24 bzw. 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation. Die Auswertung erfolgt auf Basis der von den Patienten im eDiary dokumentierten Schmerzintensitäten vor Einnahme der Studienmedikation (Baseline) sowie zu 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 24 und 48 Stunden nach Einnahme. Darüber hinaus berücksichtigt die Auswertung eine im eDiary enthaltene, explizite Frage dazu, ob die Patienten innerhalb der jeweils vergangenen 24 bzw. 48 Stunden Kopfschmerzen hatten. Für eine anhaltende Schmerzlinderung mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Im jeweiligen analysierten Zeitraum trat kein erneuter mittelschwerer oder schwerer Kopfschmerz auf und es wurde keine Rescue-Medikation eingenommen [20]. Die Einnahme von Rescue-Medikation gilt als Hinweis auf eine unzureichende oder nicht anhaltende Wirkung der Studienmedikation und damit als Ausschlusskriterium für die Persistenz der Schmerzlinderung.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten mit anhaltender Schmerzlinderung im Zeitraum von 2 bis 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

- Anteil der Patienten mit anhaltender Schmerzlinderung im Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit anhaltender Schmerzlinderung im Zeitraum von 4 bis 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten mit anhaltender Schmerzlinderung im Zeitraum von 4 bis 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

Der Beginn der Auswertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation wurde gewählt, da dies den etablierten Standard zur Bewertung der akuten Wirksamkeit in Migränestudien darstellt. Zu diesem Zeitpunkt ist der therapeutische Effekt vollständig eingetreten und ausreichend stabil, um eine klinisch relevante Unterscheidung zwischen Wirksamkeit und fehlender Wirksamkeit zu ermöglichen. 2 Stunden sind als Richtwert international anerkannt, ermöglichen die Vergleichbarkeit mit der bestehenden Evidenzbasis und dienen der Abbildung des Behandlungserfolgs für die Akuttherapie [6, 26, 27]. Der Zeitpunkt 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation entspricht dem Zeitpunkt, zu dem alle Patienten die Möglichkeit hatten, Rescue-Medikation einzunehmen und kommt damit einem aktiven Vergleich mit der ZVT am nächsten. Spätere Zeitpunkte eignen sich primär zur Beurteilung der Nachhaltigkeit des Effekts und zur Evaluation von Wiederkehrkopfschmerz. Frühere Zeitpunkte bilden primär den pharmakokinetischen Wirkeintritt ab und werden im Dossier nicht dargestellt.

Validität

Der Endpunkt anhaltende Schmerzlinderung ist methodisch gut etabliert und wird in internationalen Leitlinien als relevanter Wirksamkeitsparameter anerkannt. Die IHS empfiehlt die Erfassung von Schmerzlinderung zu definierten Zeitpunkten sowie die Nachhaltigkeit der Wirkung über 24 Stunden, um Wiederkehrkopfschmerzen und den Bedarf an Rescue-Medikation abzubilden [26]. Die Operationalisierung gewährleistet eine robuste und reproduzierbare Messung der therapeutischen Wirkung. Auch die EMA-Leitlinie zur klinischen Entwicklung von Schmerzmitteln sowie die FDA-Leitlinie für Migräne-Akuttherapeutika unterstützen die Verwendung von Endpunkten, die sowohl initiale als auch anhaltende Effekte erfassen, da sie die Konsistenz der Wirkung und die klinische Relevanz der Behandlung dokumentieren [28, 30]. Eine systematische Übersichtsarbeit bestätigt die klare Definition und die hohe Reliabilität dieses Endpunkts ebenfalls in RCT [31]. Folglich ist die anhaltende Schmerzlinderung als valider und regulatorisch akzeptierter Endpunkt für die Bewertung von Akuttherapeutika bei Migräne anzusehen. Die Validität dieses Endpunkts ergibt sich zusätzlich durch mehrere Aspekte: Die anhaltende Kopfschmerzlinderung ist klar operationalisiert, reproduzierbar und lässt sich patientenberichtet zuverlässig erfassen.

Patientenrelevanz

In einer Delphi-Befragung von Smelt et al. wurde nachgewiesen, dass Patienten nicht nur eine vollständige Schmerzfreiheit, sondern auch eine schnelle Schmerzlinderung und die Verhinderung einer Verschlechterung oder Wiederkehr der Beschwerden als besonders relevant empfinden [29]. Die anhaltende Schmerzlinderung stellt demnach einen patientenrelevanten Endpunkt in der Migränetherapie dar.

Morbidität: Symptombezogene Endpunkte***Beschwerdefreiheit bezüglich des am meisten belastenden Symptoms (Most Bothersome Symptom, MBS)****Operationalisierung*

Die Freiheit bezüglich des MBS wurde in der Studie ECLIPSE definiert als das Fehlen des am meisten belastenden, migräneassoziierten Symptoms (Photophobie, Phonophobie oder Übelkeit), welches vor Einnahme der Studienmedikation (Baseline) identifiziert wurde. Die Dokumentation und Erhebung der Anwesenheit oder Abwesenheit des Symptoms erfolgte analog zur Erhebung der Kopfschmerzstärke im Rahmen des Endpunkts Kopfschmerzfreiheit und wurde zu den gleichen, vordefinierten Zeitpunkten vor und nach Einnahme der Studienmedikation von den Patienten im eDiary dokumentiert [20].

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich des MBS waren
- Anteil der Patienten, die 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich des MBS waren
- Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich des MBS waren
- Anteil der Patienten, die 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich des MBS waren
- Anteil der Patienten, die 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich des MBS waren

Der Zeitpunkt 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation wurde gewählt, da dies den etablierten Standard zur Bewertung der akuten Wirksamkeit in Migränestudien darstellt. Zu diesem Zeitpunkt ist der therapeutische Effekt vollständig eingetreten und ausreichend stabil, um eine klinisch relevante Unterscheidung zwischen Wirksamkeit und fehlender Wirksamkeit zu ermöglichen. 2 Stunden sind als Richtwert international anerkannt, ermöglichen die Vergleichbarkeit mit der bestehenden Evidenzbasis und dienen der Abbildung des Behandlungserfolgs für die Akuttherapie [6, 26, 27]. Der Zeitpunkt 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation entspricht dem Zeitpunkt, zu dem alle Patienten die Möglichkeit hatten, Rescue-Medikation einzunehmen und kommt damit einem aktiven Vergleich mit der ZVT am nächsten. Spätere Zeitpunkte eignen sich primär zur Validierung der Nachhaltigkeit des Effekts. Frühere Zeitpunkte bilden primär den pharmakokinetischen Wirkeintritt ab und werden im Dossier nicht dargestellt.

Validität

Der Endpunkt Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS ist methodisch klar definiert und regulatorisch anerkannt. Die Erhebung des MBS erfolgte in der Studie ECLIPSE standardisiert über das eDiary und ist damit objektivierbar und reproduzierbar. Die FDA-Leitlinie empfiehlt

Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS als Ko-primären Endpunkt neben Schmerzfreiheit, um die Wirksamkeit akuter Migränetherapeutika umfassender abzubilden [28]. Auch die Leitlinien der IHS für kontrollierte Studien bestätigen die methodische Robustheit dieses Endpunkts und seine Eignung für RCT [26]. Die EMA-Leitlinie zur klinischen Entwicklung von Migränetherapeutika unterstützt die Verwendung von symptomorientierten Endpunkten [33]. Post-hoc-Analysen großer, multizentrischer und randomisierter Phase-III-Studien zur Migränebehandlung zeigten, dass Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS konsistent erfasst werden kann und eine hohe Reliabilität aufweist [34, 35]. Damit ist Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS als valider Endpunkt für die Bewertung der Wirksamkeit vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

Patientenrelevanz

Die Freiheit vom MBS ist für Migränapatienten von hoher Bedeutung, da die Begleitsymptome von Migräne die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten während einer Migräneattacke erheblich einschränken. Gemäß Definition des G-BA sind Symptome einer Erkrankung als patientenrelevante Endpunkte der Dimension Morbidität anzusehen [2]. In RCT und Metaanalysen wurde belegt, dass die Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS eng mit einer verbesserten Alltagsfunktion und einem positiven subjektiven Gesamteindruck des Patienten zur Veränderung seines Gesamtzustandes korreliert [35]. Auch die deutsche Leitlinie zur Therapie der Migräneattacke berücksichtigt Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS als patientenrelevanten Endpunkt, da er die individuelle Symptomlast abbildet und über die reine Kopfschmerzreduktion hinausgeht [6]. Populationsbasierte Daten bestätigen, dass Phonophobie signifikant mit starker Kopfschmerzintensität zusammenhängt, und Übelkeit signifikant mit > 3 Kopfschmerztagen pro 30 Tage assoziiert ist, was die Relevanz der Beschwerdefreiheit für die Betroffenen unterstreicht [36]. Somit ist die Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS ein zentraler Parameter für die Bewertung des patientenzentrierten Nutzens im Anwendungsgebiet.

Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie, Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie, Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit, Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen

Operationalisierung

Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie, Phonophobie, Übelkeit oder Erbrechen wurde in der Studie ECLIPSE, je nach Symptom, definiert als das Fehlen des vor Einnahme der Studienmedikation (Baseline) vorhandenen Symptoms, gemessen zu ausgewählten Zeitpunkten nach Einnahme der Studienmedikation. Die Dokumentation und Erhebung der Anwesenheit oder Abwesenheit des Symptoms erfolgt analog zur Erhebung der Kopfschmerzstärke im Rahmen des Endpunkts Kopfschmerzfreiheit im eDiary zu festgelegten Zeitpunkten [20].

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Photophobie:
 - Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Photophobie waren

- Anteil der Patienten, die 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Photophobie waren
- Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Photophobie waren
- Anteil der Patienten, die 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Photophobie waren
- Anteil der Patienten, die 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Photophobie waren
- Phonophobie:
 - Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Phonophobie waren
 - Anteil der Patienten, die 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Phonophobie waren
 - Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Phonophobie waren
 - Anteil der Patienten, die 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Phonophobie waren
 - Anteil der Patienten, die 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Phonophobie waren
- Übelkeit:
 - Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Übelkeit waren
 - Anteil der Patienten, die 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Übelkeit waren
 - Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Übelkeit waren
 - Anteil der Patienten, die 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Übelkeit waren
 - Anteil der Patienten, die 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Übelkeit waren
- Erbrechen:
 - Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Erbrechen waren
 - Anteil der Patienten, die 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Erbrechen waren
 - Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Erbrechen waren
 - Anteil der Patienten, die 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Erbrechen waren
 - Anteil der Patienten, die 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation beschwerdefrei bezüglich Erbrechen waren

Der Zeitpunkt 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation wurde gewählt, da dies den etablierten Standard zur Bewertung der akuten Wirksamkeit in Migränestudien darstellt. Zu diesem Zeitpunkt ist der therapeutische Effekt vollständig eingetreten und ausreichend stabil, um eine klinisch relevante Unterscheidung zwischen Wirksamkeit und fehlender Wirksamkeit zu ermöglichen. 2 Stunden sind als Richtwert international anerkannt, ermöglichen die Vergleichbarkeit mit der bestehenden Evidenzbasis und dienen der Abbildung des Behandlungserfolgs für die Akuttherapie [6, 26, 27]. Der Zeitpunkt 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation entspricht dem Zeitpunkt, zu dem alle Patienten die Möglichkeit hatten, Rescue-Medikation einzunehmen und kommt damit einem aktiven Vergleich mit der ZVT am nächsten. Spätere Zeitpunkte eignen sich primär zur Validierung der Nachhaltigkeit des Effekts. Frühere Zeitpunkte bilden primär den pharmakokinetischen Wirkeintritt ab und werden im Dossier nicht dargestellt.

Validität und Patientenrelevanz

Die Validität und Patientenrelevanz der Beschwerdefreiheit von den Migräne-assoziierten Symptomen Photophobie, Phonophobie, Übelkeit und Erbrechen entsprechen der Validität und Patientenrelevanz der Freiheit vom MBS.

Einnahme von Rescue-Medikation

Operationalisierung

Die Verwendung von Rescue-Medikation innerhalb von 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation wurde von den Patienten für jede behandelte Migräneattacke ereignisbezogen und prospektiv nach Bedarf im eDiary dokumentiert. Sollten Patienten eine Rescue-Medikation benötigen, mussten sie im eDiary festhalten, welche Rescue-Medikation sie eingenommen haben, sowie das genaue Datum und die Uhrzeit der Einnahme.

Im vorliegenden Dossier wird folgender Endpunkt sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation eine Rescue-Medikation eingenommen haben.

Validität

Die Validität des Endpunkts Rescue-Medikation ist international anerkannt: Sowohl die FDA als auch die IHS-Leitlinie empfehlen, die Rate der Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Erstbehandlung eine zusätzliche Medikation benötigen, als validen Endpunkt in klinischen Studien zur Akutbehandlung von Migräne zu erfassen [26, 28]. Die Verwendung dieses Endpunkts spiegelt das Urteil der Patienten über die Wirksamkeit der Studienmedikation wider und bietet eine Möglichkeit mit hoher Sensitivität, den Behandlungserfolg zu bewerten. Entsprechend wird dieser Endpunkt in den meisten RCT im Anwendungsgebiet Akutbehandlung von Migräne mit und ohne Aura eingesetzt [37–41].

Patientenrelevanz

Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Medikation innerhalb von 24 Stunden nach der Erstbehandlung ist aus Patientensicht ein hochrelevanter Endpunkt. Sie spiegelt unmittelbar wider, ob die initiale Therapie als ausreichend wirksam erlebt wurde oder ob die Patienten weiterhin unter belastenden Symptomen leiden und deshalb eine weitere Behandlung benötigen. Die Häufigkeit der Einnahme von Rescue-Medikation gibt damit einen direkten Einblick in den Therapieerfolg aus Sicht von Betroffenen und ist eng mit der Alltagsbelastung und die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit verknüpft [26]. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Einnahme von Triptanen und NSAR als Rescue-Medikationen zur Entwicklung von MOH beitragen kann, was die Relevanz dieses Endpunkts über den unmittelbaren Behandlungserfolg hinaus weiter unterstreicht [42].

Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO)

Veränderung des Migränezustands unter Therapie (Patient Global Impression of Change, PGI-C)

Operationalisierung

Der Endpunkt PGI-C wurde in der Studie ECLIPSE als subjektiver Gesamteindruck des Patienten zur Veränderung seines Migränezustands nach Einnahme der Studienmedikation im eDiary 2 Stunden nach Einnahme erhoben [20]. Beim PGI-C handelt es sich um eine einzelne Frage mit einer 7-stufigen Skala mit den Antwortoptionen von „Sehr viel besser“ bis „Sehr viel schlechter“.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einer PGI-C-Bewertung von „Sehr viel besser“ oder „Viel besser“ 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Anteil der Patienten, die eine Verbesserung jeglicher Art gemäß PGI-C-Bewertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zeigen
- Anteil der Patienten, die entweder keine Veränderung oder eine Verbesserung jeglicher Art gemäß PGI-C Bewertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zeigen
- Anteil der Patienten, die eine Verschlechterung jeglicher Art gemäß PGI-C-Bewertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zeigen

Validität

Der PGI-C ist ein einfaches, patientenzentriertes Instrument zur Erfassung der wahrgenommenen Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands innerhalb eines definierten Zeitraumes [43]. Das Instrument ermöglicht die Einschätzung des individuellen Gesamteindrucks der Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit einer Behandlung, unabhängig von objektiven klinischen Parametern oder Biomarkern und ergänzt andere patientenberichtete Endpunkte, indem er die subjektive Wahrnehmung der Behandlungseffekte ganzheitlich abbildet [43, 44].

Der PGI-C wird routinemäßig als patientenberichteter Endpunkt in RCT zur Akuttherapie der Migräne eingesetzt und in einer systematischen Übersichtsarbeit zu Endpunkten in Studien zur Akuttherapie der Migräne als häufig verwendeter, nicht-kopfschmerzspezifischer PRO beschrieben [31, 35, 45–49]. Der PGI-C zählt laut IHS-Leitlinien zu den klinisch relevantesten Endpunkten, da er eine zusammenfassende Bewertung der Effekte einer Behandlung auf Kopfschmerzen, Begleitsymptome und Nebenwirkungen darstellt [26]. Die Erhebung der globalen Veränderung wird für klinische Studien empfohlen [26]. Folglich ist der PGI-C als valider Endpunkt im Anwendungsgebiet der Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura anzusehen. Der PGI-C wurde in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren, unter anderem in der Indikation Migräne, ebenfalls durch das IQWiG und den G-BA anerkannt [50–53].

Patientenrelevanz

Die Reduktion der Symptomatik und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes werden gemäß § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant erachtet, da der Gesundheitszustand von Patienten direkt wahrgenommen wird und sich unmittelbar auf sie auswirkt [54]. Der PGI-C ist dabei besonders relevant, da er abbildet, wie die Patienten selbst die Veränderung ihres Gesundheitszustands durch die Behandlung einschätzen. Die Veränderung des Migränezustandes unter Therapie wurde in verschiedenen Nutzenbewertungen durch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert [50, 51].

Kognitive Funktion (Cognitive Function Scale, CFS)

Operationalisierung

Der Endpunkt CFS ist ein Instrument, mit dem anhand einer Frage erfasst wird, wie schwer es einem Patienten fällt, klar zu denken. Hiermit wird eine Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen des Patienten beurteilt. Die CFS wurde in der Studie ECLIPSE mittels einer 4-stufigen Skala im eDiary vor sowie zu den Zeitpunkten 2, 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation dokumentiert. Die Skala umfasst folgende Stufen, die die Fähigkeit, klar zu denken beschreibt: 0 = nicht schwierig, 1 = etwas schwierig, 2 = schwierig, 3 = sehr schwierig [20].

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation einen CFS-Score von 0 (keine Einschränkung der Fähigkeit, klar zu denken) erreichen
- Anteil der Patienten, die 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation einen CFS-Score von 0 (keine Einschränkung der Fähigkeit, klar zu denken) erreichen
- Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation einen CFS-Score von 0 (keine Einschränkung der Fähigkeit, klar zu denken) erreichen
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des CFS-Scores 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gegenüber der Bewertung vor Einnahme der Studienmedikation für die jeweilige Migräneattacke

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des CFS-Scores 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gegenüber der Bewertung vor Einnahme der Studienmedikation für die jeweilige Migräneattacke
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des CFS-Scores 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gegenüber der Bewertung vor Einnahme der Studienmedikation für die jeweilige Migräneattacke
- Veränderung des CFS-Scores über die Zeit innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Veränderung des CFS-Scores über die Zeit innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Veränderung des CFS-Scores über die Zeit innerhalb von 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

Validität

Die CFS erfasst als Single-Item-Instrument eindimensional die von Patienten subjektiv erlebte kognitive Beeinträchtigung. Aufgrund ihrer hohen Augenscheinvalidität und der direkten, verständlichen Abfrage des Symptoms wird sie als patientenrelevantes Maß in der klinischen Migränerforschung als geeignet angesehen und bedarf keiner mehrdimensionalen psychometrischen Modellierung.

Patientenrelevanz

Die Wiederherstellung der Fähigkeit, klar zu denken ist aus Sicht der Patienten ein zentraler, patientenrelevanter Endpunkt in der Akutbehandlung von Migräne. Im Rahmen der Delphi-Studie von Smelt et al. wurde explizit die Fähigkeit zum klaren Denken als eigenständiger und wichtiger Endpunkt von Migränapatienten genannt und hoch bewertet [29]. In der finalen Rangliste der wichtigsten PRO befand sich dieser Endpunkt unter den wichtigsten fünf [29]. Dieses Ergebnis zeigt, dass kognitive Beeinträchtigung während einer Migräneattacke für die Betroffenen eine erhebliche Belastung darstellen und ihre Wiederherstellung für die Patienten ein zentrales Therapieziel ist. Der G-BA beschreibt kognitive Beeinträchtigungen grundsätzlich als patientenrelevant [2].

Gesundheitszustand (European Quality of Life Group 5 Dimensions 5 Level Version Visuelle Analogskala, EQ-5D-5L VAS)

Operationalisierung

Der Endpunkt EQ-5D-5L VAS wurde in der Studie ECLIPSE als subjektive Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands auf einer VAS im eDiary vor der Einnahme und 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation dokumentiert. Die Skala reicht von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“ (0) bis „bester vorstellbarer Gesundheitszustand“ (100) [20].

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des EQ-5D-5L VAS-Scores 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gegenüber der Bewertung vor Einnahme der Studienmedikation für die jeweilige Migräneattacke
- Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores über die Zeit innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

Validität

Die VAS ist ein Bestandteil des EQ-5D-5L, ein international anerkanntes Instruments zur standardisierten Erfassung des subjektiven Gesundheitszustands aus Patientensicht [55]. Das Instrument wurde sprachlich und kulturell für verschiedene Bevölkerungsgruppen, darunter auch für Deutschland, validiert und findet in zahlreichen medizinischen Fachgebieten zur Messung patientenberichteter Morbidität Anwendung [55, 56]. In der klinischen Forschung ermöglicht die EQ-5D-5L VAS eine sensible und krankheitsunabhängige Erfassung von Veränderungen im individuellen Gesundheitszustand, insbesondere bei chronischen Erkrankungen.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D-5L VAS wurde vom G-BA bereits in mehreren Verfahren zum Krankheitsbild Migräne als patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anerkannt [57, 58].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionelle Einschränkung (Functional Disability Scale, FDS)

Operationalisierung

Der Endpunkt FDS wurde in der Studie ECLIPSE als Grad der funktionellen Beeinträchtigung im Alltag mittels einer 4-Punkte-Skala im eDiary vor sowie 1, 2, 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation dokumentiert. Es handelt sich um eine einzige Frage, auf der Patienten den empfundenen Grad der durch ihre Migräneattacke erfahrene funktionelle Beeinträchtigung im Alltag bewerten. Die Skala umfasst folgende Stufen: 0 = keine Beeinträchtigung, normale Funktion; 1 = leichte Beeinträchtigung, kann die meisten Aktivitäten ausführen; 2 = schwere Beeinträchtigung, kann einige Aktivitäten nicht ausführen; 3 = erforderliche Bettruhe [20].

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation einen FDS-Score von 0 (keine funktionelle Einschränkung) erreichen
- Anteil der Patienten, die 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation einen FDS-Score von 0 (keine funktionelle Einschränkung) erreichen
- Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation einen FDS-Score von 0 (keine funktionelle Einschränkung) erreichen

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FDS-Scores 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gegenüber der Bewertung vor Einnahme der Studienmedikation für die jeweilige Migräneattacke
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FDS-Scores 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gegenüber der Bewertung vor Einnahme der Studienmedikation für die jeweilige Migräneattacke
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FDS-Scores 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gegenüber der Bewertung vor Einnahme der Studienmedikation für die jeweilige Migräneattacke
- Veränderung des FDS-Scores über die Zeit innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Veränderung des FDS-Scores über die Zeit innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Veränderung des FDS-Scores über die Zeit innerhalb von 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

Validität

Die FDS ist ein Instrument zur Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung im Alltag bei Migränepatienten [59, 60]. Sie erfasst als Single-Item-Instrument eindimensional die von Patienten subjektiv erlebte kognitive Beeinträchtigung. Aufgrund ihrer hohen Augenscheinvalidität und der direkten, verständlichen Abfrage des Symptoms wird sie als patientenrelevantes Maß in der klinischen Migränerforschung als geeignet angesehen und bedarf keiner mehrdimensionalen psychometrischen Modellierung. Das Instrument wurde bereits in mehreren Studien zur Akutbehandlung der Migräne eingesetzt [59–62].

Damit eignet sich die FDS als valider Endpunkt für die Bewertung von Behandlungseffekten im Anwendungsgebiet akuter Migräneattacken.

Patientenrelevanz

Die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit ist für Migränepatienten ein zentraler, patientenrelevanter Endpunkt und sollte bei der Bewertung von Therapien berücksichtigt werden. Die Ergebnisse einer Delphi-Befragung zeigen, dass funktionelle Einschränkungen für Patienten besonders wichtig sind [29]. In der Delphi-Studie gehörte zu den am häufigsten genannten und am höchsten bewerteten Wünschen, möglichst schnell wieder eine normale Funktionsfähigkeit zu erreichen. Dies zeigt, wie wichtig die Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit für Migränepatienten ist.

Migräne-spezifische Lebensqualität (Migraine Quality of Life Questionnaire, MQoLQ)***Operationalisierung***

Der Endpunkt MQoLQ wurde in der Studie ECLIPSE als patientenberichteter Fragebogen zur Lebensqualität bei Migräne mittels 15 Items in 5 Domänen im eDiary 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation dokumentiert. Die 5 Domänen umfassen in je drei Items die Arbeitsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit, die Energie/Vitalität, Migränesymptomatik und Gefühle/Bedenken, wobei für jede Domäne ein eigener Score gebildet wird. Die Skala zur Bewertung jedes Items reicht von 1 (maximale Beeinträchtigung der Lebensqualität) bis 7 (keine Beeinträchtigung) [20]. Die Summe der drei Items innerhalb jeder Domäne wurde als Domänenscore verwendet, der entsprechend zwischen 3 und 21 liegen kann [20].

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Veränderung des MQoLQ-Scores für die Domäne Arbeitsfähigkeit über die Zeit innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Veränderung des MQoLQ-Scores für die Domäne Soziale Funktionsfähigkeit über die Zeit innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Veränderung des MQoLQ-Scores für die Domäne Energie/Vitalität über die Zeit innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Veränderung des MQoLQ-Scores für die Domäne Gefühle/Bedenken über die Zeit innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation
- Veränderung des MQoLQ-Scores für die Domäne Migränesymptomatik über die Zeit innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation

Validität

Durch seine psychometrischen Eigenschaften stellt der MQoLQ ein valides Instrument zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Migräne dar [63, 64]. So konnte der MQoLQ im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 107 Patienten in allen 5 Domänen eine akzeptable bis sehr hohe interne Konsistenz nachweisen (Cronbach's Alpha 0,74-0,95) [65]. Signifikante Zusammenhänge mit klinisch relevanten Merkmalen wie Kopfschmerzschwere, Dauer der Migräneattacke oder Aktivitätseinschränkungen belegen die Konstruktvalidität des Instruments [65]. Zudem besteht die Fähigkeit zur Differenzierung des Einflusses der Migräne auf die Lebensqualität hinsichtlich verschiedener Patientengruppen bzw. -charakteristika. Komplementiert durch eine hohe Responsivität in der Erkennung bedeutsamer klinischer Veränderungen der Lebensqualität im Zeitraum der Migräneattacke, kann der MQoLQ als relevantes und valides Messinstrument angesehen werden [63–65]. Auch im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Atogepant hat der G-BA die methodisch robuste Entwicklung des Fragebogens hervorgehoben und den MQoLQ als valides krankheitsspezifisches Instrument innerhalb der Migräne-Behandlung benannt [66]. Damit trägt der MQoLQ wesentlich dazu bei, die Perspektive der Patienten differenziert und zuverlässig abzubilden.

Patientenrelevanz

Als PRO bewerten Patienten selbst mittels des MQoLQ ihre krankheitsspezifische Lebensqualität, die sie direkt während und nach Auftreten einer Migräneattacke wahrnehmen. Die Lebensqualität per se ist als direkt patientenrelevant zu bewerten [25].

Verträglichkeit

Operationalisierung

Ein UE umfasst gemäß Definition in der Studie ECLIPSE jedes nachteilige medizinische Ereignis bei einem Patienten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborbefunde), Symptom oder Krankheit sein, die im Studienzeitraum auftritt und zu Baseline noch nicht vorhanden war oder während der Behandlungsphase mit einer Verschlechterung bereits bestehender Beschwerden assoziiert ist [20].

Die folgende Bewertungsskala wurde verwendet, um den Schweregrad der UE zu beurteilen:

- Mild: Das UE ist vorübergehend und für den Patienten leicht zu tolerieren.
- Moderat: Das UE verursacht Unannehmlichkeiten und unterbricht die üblichen Aktivitäten des Patienten.
- Schwer: Das UE führt zu erheblicher Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten und kann zu einer Arbeitsunfähigkeit oder sogar Lebensgefahr führen.
- Schwerwiegend: ein SUE ist jedes UE, das zu einem der folgenden Ereignisse führt:
 - Tod des Patienten
 - Lebensbedrohlicher Zustand (Gefahr des sofortigen Todes bei fehlender medizinischer Intervention)
 - Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
 - Anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. Invalidität
 - Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler
 - Ein medizinisch bedeutsames Ereignis, das nach ärztlichem Ermessen eine Intervention erfordert, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern (z. B. allergischer Bronchospasmus, Blutbildveränderungen, Krampfanfälle, Entwicklung einer Abhängigkeit).

Die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt oder das Studienpersonal auf Basis der klinischen Einschätzung und der Angaben des Patienten [20].

Aufgrund des Studiendesigns der Studie ECLIPSE mit mehreren, zeitlich voneinander getrennten Behandlungsphasen pro Patient (drei Gaben von Atogepant und eine Gabe von Placebo) war eine Zuordnung der UE nur möglich, wenn diese im zeitlichen Zusammenhang mit der jeweiligen erhaltenen Studienmedikation betrachtet wurden. Die folgende Definition eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) innerhalb der DB-Phase ermöglichte diese erforderliche Expositionszuordnung, indem sie ausschließlich Ereignisse berücksichtigt, die nach Gabe einer spezifischen Studienmedikation und innerhalb des vordefinierten Zeitfensters auftraten: Ein UE wurde als TEAE betrachtet, wenn es an oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation der DB-Phase auftrat [67]. Allerdings wurden UE, die mehr als 30 Tage nach einer Verabreichung des Studienmedikation und vor der nächsten Verabreichung oder mehr als 30 Tage nach der letzten Gabe auftraten, nicht als TEAE betrachtet. In diesem Zeitraum wurden TEAE jeweils der zuletzt verabreichten Studienmedikation und damit der entsprechenden Attacke zugeordnet, sofern sie innerhalb von 30 Tagen nach der Gabe auftraten.

Die DB-Phase ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Randomisierungsdatum und der letzten DB-Visite. Studienmedikation, die innerhalb der DB-Phase eingenommen wurde, wurde der DB-Phase zugeordnet. Nahm ein Patient an der OLE teil und trat ein UE nach Beginn der OLE auf, wurde das UE nicht der DB-Phase zugeordnet. Die OLE begann einen Tag nach Ende der letzten DB-Visite. Dies entspricht der im statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) vorgegebenen Vorgehensweise, um eine korrekte Zuordnung des Sicherheitsprofils zur jeweiligen Behandlung sicherzustellen und Fehlschlüsse aufgrund von Ereignissen außerhalb der relevanten Expositionszeiträume zu verhindern [67].

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte sowohl getrennt für die einzelnen Migräneattacken (1, 2, 3 und 4) als auch aggregiert über die gesamte DB-Phase dargestellt:

- Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrades, die die Definition eine TEAE erfüllen
- Gesamtrate der schweren UE, die die Definition eine TEAE erfüllen
- Gesamtrate der SUE, die die Definition eine TEAE erfüllen
- Gesamtrate der UE, die die Definition eine TEAE erfüllen und zum Therapieabbruch führen
- Gesamtrate der UE, die die Definition eine TEAE erfüllen und zum Tod führen

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss folgender Preferred Terms nach MedDRA (PT), die der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind, durchgeführt: Migräne, Migräne mit Aura, hemiplegische Migräne, ophthalmische Migräne.

Validität

Die Patientensicherheit und Verträglichkeit in der Studie ECLIPSE wurde durch ein mehrstufiges, international anerkanntes Sicherheitsmonitoring gewährleistet. Alle UE wurden

gemäß den Vorgaben der Good Clinical Practice vom Studienpersonal dokumentiert und nach MedDRA Version 28.0 klassifiziert. Zusätzlich wurden die Sicherheitsdaten fortlaufend von einem unabhängigen Data Safety Monitoring Board überwacht, das Trends und potenzielle Risiken bewertete und Empfehlungen zur Studienfortführung gab. Durch diese strukturierte und unabhängige Überwachung wurde eine hohe Validität und Nachvollziehbarkeit der Sicherheitsendpunkte in der Studie sichergestellt [20].

Patientenrelevanz

Das Erfassen von UE und des Sicherheitsprofils der Studienmedikation ist ein wesentlicher Bestandteil klinischer Studien und durch verbindliche internationale Standards geregelt. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen stellt gemäß AM-NutzenV einen patientenrelevanten Aspekt dar, weshalb verschiedene Operationalisierungen, insbesondere SUE, schwere UE sowie UE, die zu Therapieabbrüchen führen, als patientenrelevant einzuschätzen sind [68, 69].

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Die Auswertungen der Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf der modifizierten Intention To Treat Population der DB-Phase (modified Intention To Treat 1, mITT1) zum Datenschnitt am 07. Juli 2025. Die mITT1-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die während der DB-Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, eine Baseline-Erhebung zur Migränekopfschmerzstärke dokumentierten und innerhalb von 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation für mindestens eine Migräneattacke eine Erhebung zu Kopfschmerzstärke oder migräneassoziierten Symptomen im eDiary erfasst haben.

Die Endpunkte der Nutzendimension der Sicherheit basieren auf der Sicherheitspopulation der DB-Phase (Safety Analysis Set 1, SAS1), die alle randomisierten Patienten umfasst, die während der DB-Phase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Analysen mit binären Messwerten

Für die Analyse der dichotomen Endpunkte wurde ein generalisiertes lineares gemischtes Modell (Generalized Linear Mixed Model, GLMM) mit binärer Verteilung verwendet. Sicherheitsanalysen wurden nach Behandlungsgruppe (Atogepant versus [vs.] Placebo) durchgeführt. Das Modell enthielt Attacke (1 bis 4) als Einzelfaktor sowie eine Interaktion zwischen Behandlung und Attacke, ohne weitere Adjustierung. Für alle anderen Endpunkte wurden als feste Effekte die Behandlungsgruppe, die Attacke (1 bis 4), die Interaktion zwischen Behandlung und Attacke, die geografische Region (Europa, China, Japan, andere), die Triptan-Historie (Triptan-ungeeignet, Triptan-erfahren, Triptan-naiv), die Nutzung von prophylaktischer Migräne-Medikation (ja, nein) sowie die Kopfschmerzstärke zu Baseline (mittelschwer, schwer) für die jeweilige Attacke im Modell berücksichtigt. Für Endpunkte zu Migräne-assoziierten Symptomen (Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie, Phonophobie, Übelkeit, Erbrechen) wurde zusätzlich die An- bzw. Abwesenheit des Symptoms zu Baseline als Kovariate aufgenommen. Um die Heterogenität des Symptoms zu berücksichtigen, enthielt das Modell für den Endpunkt MBS einen kategorialen Term für das jeweils identifizierte MBS

(Photophobie, Phonophobie oder Übelkeit). Für Endpunkte zur Funktionsfähigkeit (CFS, FDS) und die EQ-5D-5L VAS wurden der Baseline-Wert und die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Attacke als Kovariaten in das Modell aufgenommen. Um die Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb eines Patienten in mehreren Migräneattacken zu berücksichtigen, wurde zunächst eine unstrukturierte Kovarianzstruktur der wiederholten Messungen angenommen. Bei Nicht-Konvergenz des GLMM wurde die Kovarianzstruktur schrittweise angepasst: Zunächst wurde auf eine Toeplitz-Struktur gewechselt, anschließend auf Compound Symmetry (CS). Konvergierte das Modell weiterhin nicht (z. B. auf Grund von Separation in den Daten), wurden attackenweise logistische Regressionsmodelle gerechnet. Hierbei kam eine Firth-Penalisierung (bias-reduzierte logistische Regression) zur Anwendung, die auch bei kleinen Stichproben stabile, endliche Schätzer liefert. Sollte das logistische Regressionsmodell ebenfalls nicht konvergieren, wurde bei Nullzellen (z. B. bei sehr seltenen Sicherheitsereignissen) eine 0,5-Kontinuitätskorrektur verwendet, um das OR zu berechnen.

Die Schätzung der Behandlungseffekte erfolgte im GLMM sowohl für die einzelnen Attacken als auch für die gesamte DB-Phase, sodass die wiederholten Messungen pro Patient gemeinsam modelliert wurden. Durch die Modellierung der Attacke als fester Effekt sowie die Aufnahme der Interaktion zwischen Behandlung und Attacke können die Behandlungseffekte für jede Attacke separat ausgewiesen werden. Der Haupteffekt der Behandlung im Modell repräsentiert den durchschnittlichen Behandlungseffekt über alle vier Attacken hinweg und entspricht dem Gesamteffekt für die DB-Phase. Ein über alle Attacken gemittelter Gesamtschätzer wurde im logistischen Fallback-Modell (logistische Regression) nicht separat berichtet.

Für die Berechnung des Behandlungseffekts wurde gemäß dem SAP der Studie ECLIPSE ein GLMM mit Logit-Link verwendet [67]. Als primäre Inferenzparameter ergeben sich Odds Ratios (OR), einschließlich zweiseitiger 95-%-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte aus den zugehörigen Hypothesentests. Zur besseren klinischen Interpretierbarkeit werden im Nutzendossier zusätzlich das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Aufgrund der modellbasierten Schätzung im Logit-Modell wurden RR (Log-Skala) und RD (Identitätsskala) sowie deren KI durch Transformationen der linearen Prädiktoren aus den OR mittels Delta-Methode berechnet und nicht über separat spezifizierte Modelle mit Log- bzw. Identitäts-Link geschätzt. Da RR und RD abgeleitete Effektmaße und keine primären Modellparameter sind, ist im spezifizierten Modell kein eigenständiger Hypothesentest hierfür vorgesehen. Entsprechend beziehen sich die angegebenen p-Werte auf die OR-Schätzungen des Modells.

Analysen mit stetigen Messwerten

Für die Auswertung kontinuierlicher Endpunkte wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) verwendet. Das Modell berücksichtigte die wiederholten Messungen pro Patient innerhalb der DB-Phase und umfasste als feste Effekte die Behandlungsgruppe (Atogepant vs. Placebo), die Attacke (1 bis 4), die Interaktion zwischen Behandlung und Attacke, die geografische Region (Europa, China, Japan, andere), die Triptan-Historie (Triptan-ungeeignet, Triptan-erfahren, Triptan-naiv), die Nutzung prophylaktischer Migräne-Medikation (ja, nein) sowie die Kopfschmerzstärke zu Baseline

(mittelschwer, schwer) für die jeweilige Attacke. Zusätzlich wurde der jeweilige Baseline-Wert des Endpunkts und die Interaktion zwischen Baseline-Wert und Attacke als Kovariaten in das Modell aufgenommen, mit Ausnahme des MQoLQ, da hierfür keine Baseline-Werte erhoben wurden. Die Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb eines Patienten wurde durch eine geeignete Kovarianzstruktur modelliert. Die Kovarianzstruktur der wiederholten Messungen wurde zunächst als unstrukturiert angenommen. Für die Schätzung der Freiheitsgrade wurde die Keward-Rogers-Approximation verwendet. Bei Nicht-Konvergenz erfolgte ein Wechsel auf eine strukturierte Kovarianzstruktur (Toeplitz oder CS) in Kombination mit einem empirischen Varianzschätzer (Sandwich-Estimator).

Die Ergebnisse wurden als Least Squares (LS)-Mittelwerte für jeden Behandlungsarm und jede Attacke dargestellt, einschließlich der geschätzten Differenz zwischen den Behandlungsarmen, des zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI und des p-Werts. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wurden auch in Form von Hedges'g inkl. 95 %-KI berichtet.

Umgang mit fehlenden Werten

PRO-Scores wurden gemäß SAP auf Basis vollständig vorliegender Item-Antworten berechnet [67]. In der Auswertung der Endpunkte wurden fehlende Werte endpunktspezifisch behandelt. Fehlende Werte wurden bei dichotomen Endpunkten als Non-Responder gewertet. Für kontinuierliche Endpunkte führte das Fehlen von Bewertungen zu mindestens einem der relevanten Zeitpunkte ebenfalls zur Klassifikation als Non-Responder. Fälle mit fehlender Bewertung des Wiederauftretens von Kopfschmerzen wurden als „unbestimmbar“ klassifiziert und in der Analyse als Non-Responder gewertet. Für kontinuierliche Endpunkte wurden fehlende Werte mittels der MMRM gehandhabt. Patienten mit fehlendem Baseline-Wert für einen Endpunkt wurden für die jeweilige Analyse ausgeschlossen, mit Ausnahme von PGI-C und MQoLQ, da hier keine Baseline-Werte erhoben wurden.

Die Einnahme einer Rescue-Medikation wurde gemäß dem Treatment-Policy-Estimand nicht als Protokollabweichung gewertet und in der Analyse nicht gesondert berücksichtigt, sondern die erhobenen Werte in die Analyse einbezogen.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode

mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDs_IBS_DR.pdf.

dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
M24-305 ECLIPSE	ja	ja	laufend	24 Wochen (Datenschnitt der DB-Phase: 07.07.2025)	Im Rahmen der Studie ECLIPSE wurden vier qualifizierende Migräne-Attacken behandelt. Jeder Patient erhielt bei Bedarf Atogepant 60 mg (A) bei drei Attacken und Placebo (PBO) bei einer Attacke, verteilt auf vier unterschiedliche, per Randomisierung zugewiesene Sequenzen: Sequenz 1: PBO-A-A-A Sequenz 2: A-PBO-A-A Sequenz 3: A-A-PBO-A Sequenz 4: A-A-A-PBO
A: Atogepant; mg: Milligramm; DB: Doppelblind (Double Blind); PBO: Placebo; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es sind für das zu bewertende Arzneimittel alle RCT aufgelistet, die im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, und die im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurden oder noch laufend sind (Stand: 15.04.2026).

Darüber hinaus enthält die Übersicht alle RCT im Anwendungsgebiet, für die AbbVie Sponsor war oder in anderer Weise finanziell beteiligt war.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
M24-305 (ECLIPSE)	Kein Vergleich mit der ZVT gemäß den formellen Anforderungen der Nutzenbewertung.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

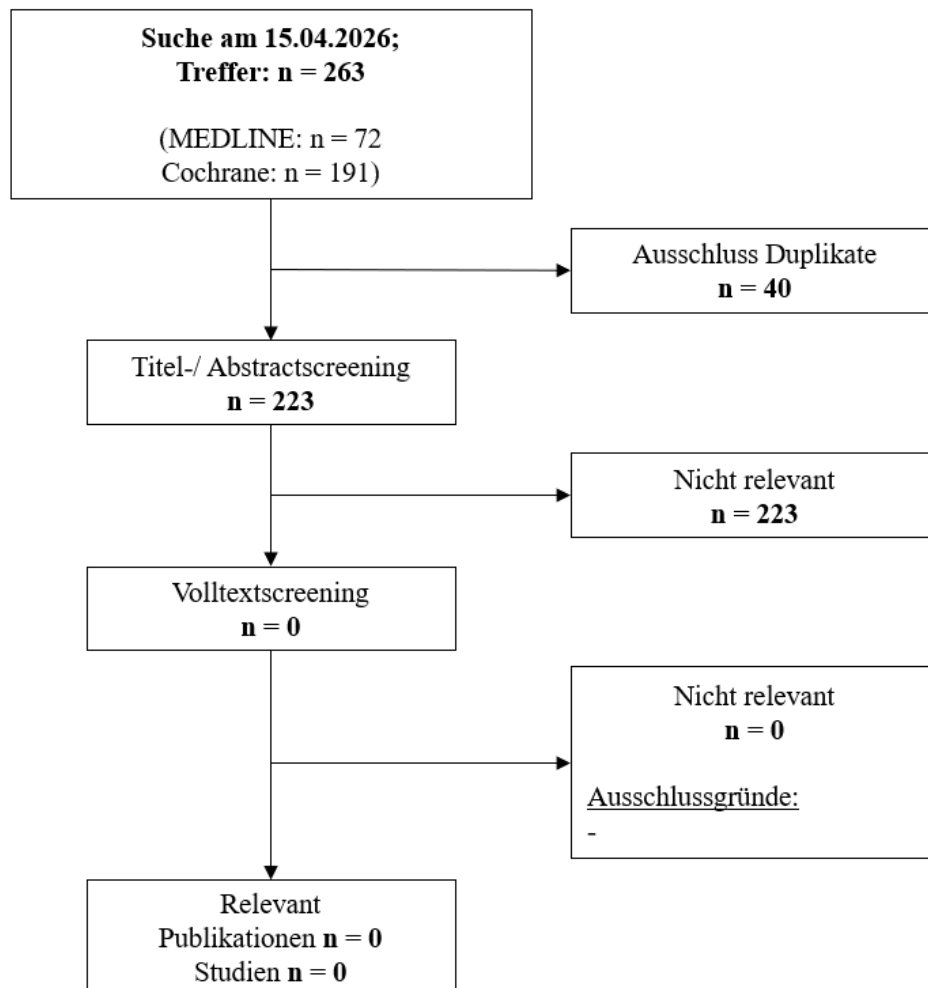


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Über die bibliographische Literaturrecherche wurde keine Studie identifiziert, die die Anforderungen der ZVT vollständig abbildet. Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurde die zulassungsrelevante Studie ECLIPSE zur Behandlung mit Atogepant im Anwendungsgebiet identifiziert. Da die Studie jedoch die ZVT nicht adäquat abbildet, entspricht sie formell nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung gemäß den Vorgaben des G-BA. Aus diesem Grund wird die Studie ECLIPSE für die Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend. Durch die systematischen Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 15.04.2026 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Durch die systematischen Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides).

Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend. Durch die systematischen Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Im benannten Anwendungsgebiet liegen keine direkt vergleichenden Studien zur vom G-BA festgelegten ZVT vor. Die zulassungsrelevante Studie ECLIPSE stellt zwar eine RCT zur Akutbehandlung von Migräne mit Atogepant dar, erfüllt jedoch formell nicht die Anforderungen an die durch den G-BA festgelegte ZVT.

Obwohl die Studie ECLIPSE für die Ableitung eines Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der ZVT in der vom G-BA vorgesehenen Population formell nicht berücksichtigt werden kann, ist ihre Darstellung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens relevant, um eine evidenzbasierte und patientenorientierte Entscheidungsfindung sicherzustellen. Die Studie liefert wichtige Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Atogepant und unterstreicht dessen Potenzial als neue Therapieoption zur Akuttherapie von Migräne.

Da die Studie ECLIPSE für die Ableitung eines Zusatznutzens formell nicht berücksichtigt werden kann, erfolgt die Darstellung ihrer Ergebnisse nicht in Abschnitt 4.3, sondern in Abschnitt 4.4.2.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend.			
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				
m: männlich; N: Anzahl der Patienten in der Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); w: weiblich				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren

Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte

Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁹ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend. Durch die systematischen Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend. Durch die systematischen Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.						
k.A.: keine Angabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Durch die systematischen Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.	

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für Atogepant zur Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen liegt mit der Studie ECLIPSE eine qualitativ hochwertige, zulassungsrelevante RCT vor. Die Studie entspricht jedoch nicht der vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegten ZVT [2]. Aufgrund ihrer Relevanz für die Einordnung der Evidenzlage im Anwendungsgebiet wird die Studie ECLIPSE dennoch im Folgenden ergänzend dargestellt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Klinisches Krankheitsbild und Versorgungsrelevanz der Migräne

Die DGN/DMKG-Leitlinie definiert die Migräne als eine primäre Kopfschmerz Erkrankung, die durch wiederkehrende Attacken meist mittelstarker bis starker Kopfschmerzen gekennzeichnet ist [6]. Die Kopfschmerzen sind typischerweise pulsierend oder pochend, häufig einseitig lokalisiert, und nehmen bei körperlicher Aktivität an Intensität zu. Migräneattacken gehen regelmäßig mit Begleitsymptomen einher, insbesondere mit Photophobie, Phonophobie, Übelkeit und Erbrechen; seltener besteht eine Überempfindlichkeit gegenüber Gerüchen [6]. Bei einem Teil der Patienten treten zusätzlich fokale neurologische Symptome in Form einer Aura auf. Nach der Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft beträgt die Dauer unbehandelter Migräneattacken bei Erwachsenen in der Regel zwischen 4 und 72 Stunden [6].

Migräne ist aus Sicht der Patienten eine erheblich belastende chronische Erkrankung, deren Krankheitsbelastung über die akuten Kopfschmerzphasen hinausgeht und den Alltag der Betroffenen dauerhaft prägt [5, 70]. Meta-Analysen qualitativer Studien zu den Erfahrungen von Patienten mit Migräne bzw. mit chronischen Kopfschmerzen, die insgesamt 14 unabhängige Primärstudien einschließen, zeigten, dass die Migräne das tägliche Leben maßgeblich dominiert. Migräneattacken beeinträchtigen insbesondere Planungs- und Entscheidungsprozesse maßgeblich und erfordern eine kontinuierliche Anpassung des Alltags. Dies geht häufig mit einem subjektiv empfundenen Kontrollverlust und einer Einschränkung der persönlichen Autonomie einher [5, 70]. Darüber hinaus ist die Migräne mit ausgeprägten funktionellen Beeinträchtigungen verbunden, insbesondere in Bezug auf Alltagsaktivitäten, berufliche Leistungsfähigkeit und Ausbildung. Betroffene berichten über verminderte Konzentrationsfähigkeit, reduzierte Produktivität und krankheitsbedingte Fehlzeiten, teils mit langfristigen Konsequenzen für die berufliche Entwicklung [71–74]. Auch soziale und familiäre Beziehungen sind erheblich beeinträchtigt, da die Unvorhersehbarkeit von

Migräneattacken zu eingeschränkter sozialer Teilhabe und Spannungen innerhalb von Partnerschaften und Familien führen kann [75]. Patienten empfinden sich dabei häufig als Belastung für ihr Umfeld oder sehen sich außerstande, familiären Rollen wie gewünscht gerecht zu werden [75, 76]. Zusätzlich besteht eine relevante psychische Belastung in Form von emotionalem Distress, einschließlich Frustration, Angst, Schuldgefühlen und Hilflosigkeit. Auch in beschwerdefreien Phasen wird die Krankheitslast durch antizipatorische Sorge vor zukünftigen Attacken beeinflusst, was wesentlich zur Gesamtkrankheitslast beiträgt [77, 78]. Darüber hinaus berichten Patienten über Stigmatisierungserfahrungen, da Migräne im sozialen und beruflichen Umfeld häufig unterschätzt und nicht als ernsthafte Erkrankung wahrgenommen wird, was zu einem Gefühl mangelnder Anerkennung führen kann [74, 79]. Zusammenfassend führt Migräne zu einer multidimensionalen Krankheitsbelastung, die körperliche, funktionelle, soziale und psychische Aspekte umfasst.

4.4.2.2 Behandlungsstrategie der Akuttherapie von Migräne und therapeutischer Bedarf

Die Versorgungsrelevanz der Akuttherapie von Migräne hat zur Entwicklung und Etablierung einer leitlinienbasierten, stufenweisen Behandlungsstrategie geführt [6]. Zunächst kommen unspezifische Analgetika und NSAR zum Einsatz. Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Migräneattacken oder unzureichendem Ansprechen auf unspezifische Analgetika und NSAR werden seit Anfang der 1990er Jahre Triptane als spezifische Migränemedikamente eingesetzt. Obwohl ihre Einführung zu einer deutlichen Verbesserung der Akutbehandlung von Migräne beigetragen hat, bestehen bei einem Teil der Patienten eine unzureichende Wirksamkeit, mangelnde Verträglichkeit oder relevante Kontraindikationen gegenüber dieser Substanzklasse auf (Vgl. Modul 3A). Der Großteil der Patienten erreicht unter Triptan-Therapie eine schnelle und anhaltende Kontrolle der Migräneattacken, während ein kleinerer Anteil unzureichend anspricht und auch nach korrekter Anwendung keine ausreichende Wirksamkeit erzielt [80]. Darüber hinaus können Nebenwirkungen und eine eingeschränkte Verträglichkeit, etwa in Form von Schwindel, Parästhesien oder Engegefühl im Brustbereich, die Anwendbarkeit von Triptanen bei einem bestimmten Teil der Patienten einschränken und tragen zu einer geringen Therapiepersistenz der Behandlung bei [7–16, 81]. Schließlich bestehen aufgrund der vasokonstriktiven Eigenschaften relevante Kontraindikationen, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder peripher-vaskulären Erkrankungen, sodass auch diese Patientengruppe von der Behandlung mit Triptanen zweitweise ausgeschlossen ist. In der klinischen Praxis kann diese unzureichende Kontrolle akuter Migräneattacken unter anderem mit einem erhöhten Einsatz nicht leitliniengerechter Therapien, einschließlich Opioiden, sowie mit einem Medikamentenübergebrauch einhergehen [17, 42].

Insgesamt verdeutlichen die beschriebenen Limitationen der Triptan-Therapie sowie deren Auswirkungen auf die klinische Versorgung, dass trotz verfügbarer Standardtherapien in der Akutbehandlung von Migräne weiterhin eine relevante Versorgungslücke für Triptan-ungeeignete Patienten vorliegt, da für diese Patientengruppe derzeit keine spezifische Standardtherapie zur Akutbehandlung zur Verfügung steht. Die Krankheitslast dieser Patienten ist mindestens ebenso hoch, häufig sogar höher als bei Patienten, die Triptane wirksam und

verträglich einsetzen können [82]. Daraus ergibt sich ein medizinischer Bedarf an zusätzlichen Akuttherapieoptionen, die eine wirksame und langanhaltende Symptomlinderung bei gleichzeitig günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ermöglichen.

4.4.2.3 Erweiterung des Therapiespektrums durch Atogepant

Atogepant ist ein oral wirksamer, kompetitiver Antagonist des CGRP-Rezeptor und gehört zu den Gepanten der zweiten Generation [83, 84]. Da die Kopfschmerzphase der Migräne durch die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems und die Freisetzung des Vasodilatationsvermittelnden CGRP gekennzeichnet ist [85], zielt Atogepant damit direkt auf einen zentralen pathophysiologischen Mechanismus der Migräne ab. Im Gegensatz zu Triptanen (Serotonin [5-HT]_{1B/1D} Agonisten), die indirekt die Freisetzung von CGRP hemmen und über die Aktivität der 5-HT_{1B} Rezeptoren vasokonstriktive Eigenschaften besitzen [86], besteht bei Atogepant keine Zulassungsbeschränkung bezüglich kardiovaskulärer Risiken [1]. Pharmakokinetisch wird Atogepant schnell aufgenommen (die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 1–2 Stunden erreicht [1]), was zu einem zeitnahen Wirkeintritt führt. Modellbasierte Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Analysen zeigen, dass die 60 mg-Dosis die Zielrezeptoren für etwa einen ganzen Tag ausreichend blockiert [87, 88], was die Dauer einer akuten Migräneattacke abdecken kann.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Atogepant in der Akutbehandlung von Migräne wurden in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie ECLIPSE nachgewiesen. Für die Migräne-Prophylaxe belegen die Phase-3-Studien ADVANCE (episodische Migräne), ELEVATE (episodische Migräne mit Versagen auf 2–4 konventionellen Prophylaxen) und PROGRESS (chronische Migräne) eine signifikante Reduktion der monatlichen Migränetage, sodass Atogepant als tägliche Prophylaxe über das gesamte Frequenzspektrum an Migräneattacken eingesetzt werden kann. Dies stellt einen praktischen Vorteil insbesondere bei Patienten mit mehr als 15 Kopfschmerztagen pro Monat dar [89].

Damit ist Atogepant der einzige Wirkstoff in der EU, der sowohl für die Akutbehandlung als auch für die Migräne-Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne verfügbar ist. Zusätzlich spricht die einfache, orale Anwendung für die Praxis: Bei Bedarf einmal täglich zur Akutbehandlung und einmal täglich in der Migräne-Prophylaxe.

4.4.2.4 Relevanz der Studie ECLIPSE für die Nutzenbewertung

Obwohl die Studie ECLIPSE aus formellen Gründen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist sie für die medizinische Bewertung von Atogepant im Rahmen der Nutzenbewertung relevant.

Die Ergebnisse der Studie ECLIPSE zeigen eine hohe Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil von Atogepant in der Akutbehandlung von Migräne und belegen damit das klinische Potenzial des CGRP-Rezeptorantagonisten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Darstellung der Ergebnisse der Studie ECLIPSE im Rahmen dieses Moduls ist relevant, um die medizinischen Vorteile des innovativen Wirkmechanismus nachvollziehbar darzustellen, die

Versorgungssituation von Patienten mit akuten Migräneattacken sachgerecht zu kontextualisieren und eine evidenzbasierte, patientenorientierte Entscheidungsfindung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu unterstützen.

4.4.2.5 Darstellung der Studie ECLIPSE

4.4.2.5.1 Studiendesign der Studie ECLIPSE

Die Studie ECLIPSE ist eine 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zu Atogepant in der Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura. Die Studie folgt einem Design, das die Beobachtung multipler Migräneattacken erlaubt. Die Studie wurde speziell geplant, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Atogepant sowohl in einzelnen, als auch den Behandlungseffekt von Atogepant in mehreren Attacken zu überprüfen. Die Studie besteht aus einer DB-Phase und einer anschließenden OLE-Phase [20].

Das Studiendesign der ECLIPSE folgt einem intraindividuellen Behandlungsschema mit vier qualifizierenden Migräneattacken. Jeder Patient erhielt bei Bedarf 60 mg Atogepant bei drei Migräneattacken und Placebo bei einer Migräneattacke, verteilt auf vier unterschiedliche, per Randomisierung zugewiesene Sequenzen [20]. Dieses besondere Design führte dazu, dass die Randomisierung nicht auf Behandlungsebene im klassischen Sinne erfolgte, sondern auf Sequenzebene [20]. Die Randomisierung bestimmte somit nicht, welche Behandlung ein Patient erhält, da jeder Patient beide Behandlungen erhielt, sondern wann er diese Behandlung erhält. Jeder Patient wurde einer von vier möglichen festen Behandlungsreihenfolgen zugewiesen, in denen Placebo (PBO) bzw. Atogepant (A) in vier Migräneattacken verabreicht wurde: PBO-A-A-A (Sequenz 1), A-PBO-A-A (Sequenz 2), A-A-PBO-A (Sequenz 3) oder A-A-A-PBO (Sequenz 4). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 3:1:1:1. Die Randomisierung nach Behandlungssequenz wurde nach geografischer Region (Europa, China, Japan, Sonstige), Triptan-Historie (Triptan-ungeeignet, Triptan-erfahren, Triptan-naiv) sowie der Nutzung prophylaktischer Migräne-Medikation zu Baseline (ja, nein) stratifiziert [20].

Nach der Randomisierung sollten die Patienten im Rahmen der DB-Phase innerhalb von 16 Wochen vier qualifizierende Migräneattacken im ambulanten Setting behandeln. Jede qualifizierende Attacke wurde so früh wie möglich mit einer Einzeldosis der gemäß der randomisierten Sequenz zugeordneten Studienmedikation behandelt (Atogepant 60 mg oder Placebo) und über 48 Stunden nach der Einnahme der Studienmedikation mittels eines eDiary durch die Patienten dokumentiert. Die in der Studie ECLIPSE erhobenen Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

Sofern ein Patient nach Einnahme der zugewiesenen Studienmedikation in der DB- oder OLE-Phase eine zusätzliche Behandlung benötigte, war die Einnahme einer Rescue-Medikation frühestens 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zulässig. Erlaubt war die Nutzung von Triptanen, Ditanen, Ergot-Derivaten, Opioiden, NSAR und weiteren Analgetika sowie Antiemetika [20].

Nach Behandlung der vier qualifizierenden Attacken in der DB-Phase wechselten die Patienten in die OLE, in der jede weitere qualifizierende Attacke bis Woche 24 mit Atogepant 60 mg behandelt wurde. Im Gegensatz zur DB-Phase durften in der OLE-Phase auch milde Migräneattacken als qualifizierende Attacken behandelt werden. Alle übrigen Kriterien für eine qualifizierende Attacke entsprachen denen der DB-Phase. Patienten, die in der DB-Phase nicht innerhalb von 16 Wochen vier qualifizierende Attacken behandelten, wurden aus der Studie ausgeschlossen und gingen nicht in die OLE über. Für jeden Patienten erfolgte 30 Tage nach der letzten Visite ein Follow-up-Anruf.

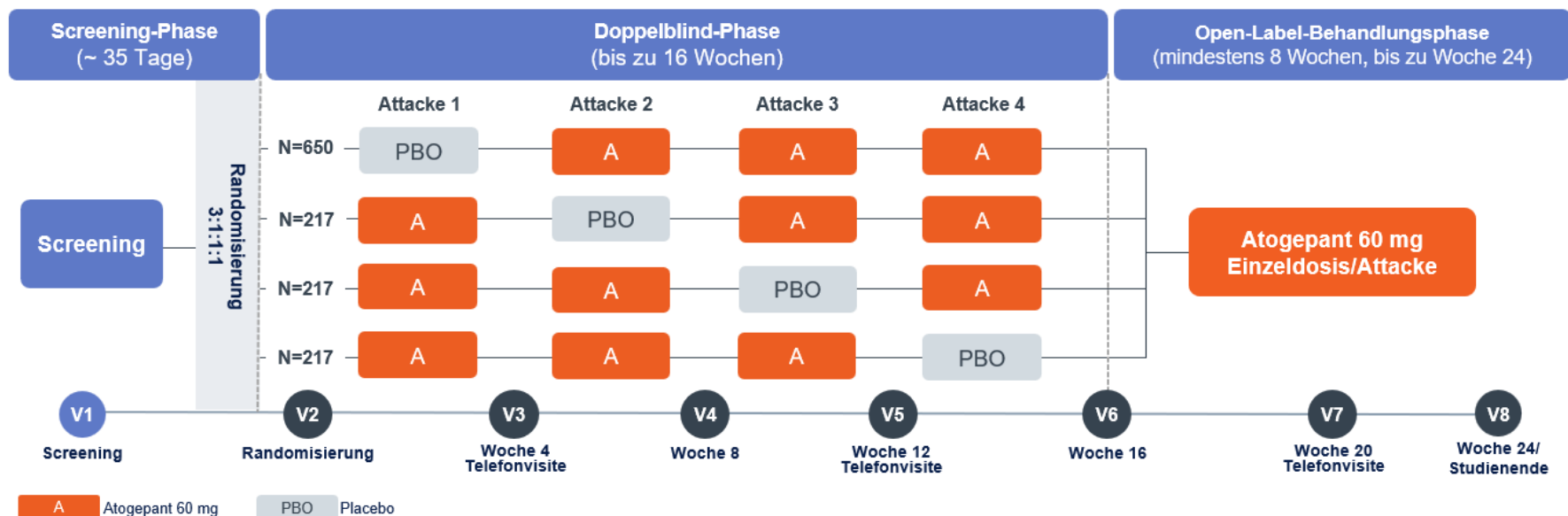


Abbildung 3: Studiendesign der Studie ECLIPSE

Die vier qualifizierenden Migräneattacken, die im Schema der Studie ECLIPSE dargestellt sind, dienen zur Veranschaulichung der Behandlungen für jede Sequenz und entsprachen nicht zwingend dem Zeitplan der Studienvisiten auf der horizontalen Achse, da der Zeitpunkt jeder qualifizierenden Migräneattacke bei jedem Patienten unterschiedlich ist. Nach der Behandlung von vier qualifizierenden Migräneattacken während der DB-Behandlungsphase fand für jeden Patienten eine zusätzliche Visite am Ende der DB-Phase statt (im Schema nicht dargestellt). Fiel die Visite am Ende der DB-Phase innerhalb der 14 Tagen vor einer geplanten Visite in Woche 4, Woche 8, Woche 12 oder Woche 16, konnte die Visite am Ende der DB-Phase eine geplante Visite ersetzen. 30 Tage nach der letzten Visite wurde ein Follow-up-Anruf durchgeführt, um den Status laufender unerwünschter Ereignisse oder das Auftreten neuer unerwünschter Ereignisse zu ermitteln.

Eine qualifizierende Attacke musste innerhalb der DB-Phase folgende Kriterien erfüllen: Der Kopfschmerzbeginn musste innerhalb der letzten 4 Stunden liegen, die Schmerzintensität war mittelschwer oder schwer, mindestens eines der typischen Begleitsymptome (Photophobie, Phonophobie oder Übelkeit) musste vorliegen, Rescue-Medikation durfte in den 48 Stunden vor Gabe der Studienmedikation nicht eingenommen worden sein, es musste sich um einen neuen, nicht von selbst abklingenden Kopfschmerz handeln (kein anderer Kopfschmerz in den vorausgehenden 48 Stunden). Die Einnahme einer Rescue-Medikation war frühestens 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zulässig und wurde im eDiary zeitlich erfasst.

A: Atogepant; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten; PBO: Placebo; V: Visite

4.4.2.5.2 Diskussion des Studiendesigns der Studie ECLIPSE

Das Studiendesign der ECLIPSE wurde bewusst innovativ angelegt. Da es vom klassischen Parallelgruppendesign abweicht, ist eine kurze Einordnung angezeigt, um Validität der Studie im Rahmen der Nutzenbewertung zu unterstreichen.

Die Migräne ist eine chronische, rezidivierende Erkrankung, die in Schwere, Auslösern und Begleitsymptomen intra- als auch interindividuell variiert und episodenhaft in variablen Abständen auftritt. In der Akutbehandlung von Migräne ist daher nicht nur die Wirksamkeit in einer einzelnen Attacke relevant, sondern auch die verlässliche Wirksamkeit in mehreren Attacken, gemessen unter alltagsnahen Behandlungsbedingungen. Vor diesem Hintergrund verfolgte das Studiendesign der Studie ECLIPSE das Ziel, einen validen Vergleich zwischen Atogepant und Placebo nicht nur in einer einzelnen, sondern auch in mehreren, wiederholten Attacken zu prüfen. Dieses Design setzt die ethischen Anforderungen der IHS-Leitlinie um, die eine wiederholte Placebo-Exposition über mehrere konsekutive Migräneattacken als ethisch fragwürdig einstuft [26]. Ein reines Parallelgruppendesign wäre entsprechend problematisch, sowohl bei Triptan-ungeeigneten Patienten, denen damit der Zugang zu einer wirksamen Behandlung mit Atogepant über mehrere Migräneattacken verwehrt bliebe, als auch bei Triptan-geeigneten Patienten, für die etablierte Akuttherapien mit klarem Therapiestandard verfügbar sind.

Folglich wurde ein intraindividuelles Kreuz-Sequenz-Design über vier Attacken gewählt, das einen kausal belastbaren Vergleich zwischen Atogepant und Placebo ermöglicht und zugleich die ethischen Erfordernisse in der Akutbehandlung von Migräne wahrt. So erhielten alle Patienten in drei von vier der Attacken Zugang zur wirksamen Intervention und ein kontrollierter Vergleich blieb möglich. Das Design minimiert die Placebo-Exposition, und ermöglicht zugleich valide Vergleiche sowie die Prüfung der Konsistenz der Wirkung von Atogepant. Das Studiendesign der Studie ECLIPSE stärkt somit die interne Validität des Wirksamkeitsvergleichs zwischen Atogepant und Placebo auf mehreren Ebenen.

Im Studiendesign der Studie ECLIPSE mit mehreren Attacken diente jeder Patient als die eigene Kontrolle, weshalb interpersonelle Unterschiede (z. B. in Schmerzempfinden, Stoffwechsel, Komorbiditäten oder Erwartungshaltung) methodisch minimiert wurden und der Behandlungseffekt primär aus intraindividuellen Kontrasten identifiziert werden konnte. Die in der Studie ECLIPSE verwendeten reversiblen Wirksamkeitsendpunkte eignen sich für intraindividuelle Vergleiche, da sie vorübergehende Zustände im Zusammenhang mit der Migräne beschreiben, die sich zurückbilden und bei der nächsten Attacke erneut unabhängig auftreten und gemessen werden können. Die Randomisierung auf Basis von Behandlungssequenzen adressiert präventiv zeit- und reihenfolgebedingte Unterschiede zwischen Messperioden (Periodeneffekte), die bei unzureichender Kontrolle die kausale Zuordnung des Effekts gefährden würden.

Die Standardisierung der Qualifikationskriterien und Messzeitpunkte reduziert die Variabilität der Wirksamkeits- und PRO-Messungen zwischen einzelnen Attacken. In der Studie ECLIPSE galt eine Qualifikationsbedingung von ≥ 48 Stunden ohne Kopfschmerz sowie ohne Rescue-

Medikation vor der nächsten Gabe der Studienmedikation. Da Atogepant seine maximale Plasmakonzentration etwa 1-2 Stunden nach Einnahme erreicht und eine relativ kurze Halbwertszeit (ca. 11 Stunden) aufweist, ist die klinisch wirksame Exposition vor allem in den ersten 24 Stunden nach Dosis gegeben. Da gezeigt werden konnte, dass die Plasmakonzentration nach 48 Stunden als sub-therapeutisch betrachtet werden kann, verdeutlicht ein Mindestabstand von ≥ 48 Stunden zwischen zwei Studienmedikationsgaben die klinische Unabhängigkeit der Messungen [90].

Zugleich entspricht der Wechsel zwischen Intervention und Kontrolle über multiple, natürlich auftretende Attacken der klinischen Realität vieler Betroffener, in der unterschiedliche Therapieoptionen situativ eingesetzt werden. Das gewählte Design ist also versorgungskonform und extern valide.

Inhaltlich zentral ist, dass das gemischte Model sowohl einen attackenübergreifenden Gesamtschätzer als auch attackenspezifische Effekte innerhalb eines Modells liefert. Der attackenübergreifende Behandlungseffekt (Haupteffekt der Behandlung) gibt den primären Wirksamkeitsvergleich zwischen Atogepant und Placebo über alle vier Attacken wieder. Die attackenspezifischen Effekte (Interaktion Behandlung x Attacke) zeigen, ob und wie stabil der Vorteil von Atogepant in jeder einzelnen Attacke auftritt. Damit wird ausgeschlossen, dass der Gesamtunterschied von einer einzelnen Attacke (z. B. der ersten oder einem zufälligen günstigen Zeitpunkt) getragen wird. Fällt die Interaktion zwischen Behandlung und Attacke nicht signifikant aus und sind die Effektschätzer über Attacken stabil, spricht dies gegen relevante Periodeneffekte oder Carry-Over-Effekte und stützt die Konsistenz des Behandlungseffekts.

Ergänzend ist bei der Interpretation absoluter, über alle Attacken aggregierter Anteile zu betrachten, dass im Studiendesign jeder Patient innerhalb der DB-Phase eine Placebo-behandelte, aber bis zu drei Atogepant-behandelte Attacken beiträgt. Dadurch stehen für Atogepant mehr Beobachtungen zur Verfügung als für Placebo, sodass absolute Overall-Angaben verzerrt erscheinen können und nicht als direkter Vergleich der Behandlungseffekte zu interpretieren sind. Die gemischten Modelle berücksichtigen diese ungleiche Verteilung explizit, indem sie die Attacke als Analyseeinheit modellieren und die intraindividuelle Korrelation abbilden. Die modellbasierten Schätzungen sind daher design-adäquat zu interpretieren.

In Summe ergänzen sich bei der Studie ECLIPSE Design und Analyse so, dass die zentralen Anforderungen der IHS-Leitlinie an ein Studiendesign mit mehreren Migräneattacken erfüllt werden [26]. Das ECLIPSE-Design liefert kausal interpretierbare, präzise und zugleich versorgungsnahe Vergleiche zwischen Atogepant und Placebo, unter ethisch vertretbaren Bedingungen, gestützt durch intraindividuelle Kontrolle, präventive Balance potenzieller Periodeneffekte, stratifizierte Randomisierung über zentrale klinische Merkmale sowie strikt standardisierte Qualifikationskriterien und Messzeitpunkte. Die gemischten Modelle bilden die wiederholten Attacken korrekt ab, balancieren über Kovariaten die Strata aus, liefern sowohl attackenübergreifende als auch attackenspezifische Effekte in einem Analysesystem und gehen

robust mit realweltlich unvollständigen Daten um. Damit sind die Anforderungen des G-BA an Evidenz in mehreren Migräneattacken aus Sicht von AbbVie bestmöglich umgesetzt.

4.4.2.5.3 Studienpopulation, Studiendurchführung und externe Validität

4.4.2.5.3.1 Beschreibung der Studienpopulation der Studie ECLIPSE

Tabelle 4-31: Demografische Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie ECLIPSE (mITT1-Population)

Merkmal	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 618)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 199)	Sequenz 4 (N = 207)	Gesamt (N = 1.223)
Geschlecht, n (%)					
Männlich	88 (14,2)	29 (14,6)	35 (17,6)	30 (14,5)	182 (14,9)
Weiblich	530 (85,8)	170 (85,4)	164 (82,4)	177 (85,5)	1.041 (85,1)
Fehlend	0	0	0	0	0
Alter, Jahre					
n (fehlend)	618 (0)	199 (0)	199 (0)	207 (0)	1.223 (0)
MW (SD)	41,29 (11,40)	41,95 (10,89)	41,85 (11,37)	40,58 (11,69)	41,37 (11,36)
Median	42,00	42,00	43,00	41,00	42,00
Min; Max	18; 74	19; 68	19; 68	19; 68	18; 74
Altersgruppe, n (%)					
< 20 Jahre	9 (1,5)	2 (1,0)	3 (1,5)	3 (1,4)	17 (1,4)
20 bis 29 Jahre	99 (16,0)	24 (12,1)	34 (17,1)	36 (17,4)	193 (15,8)
30 bis 39 Jahre	158 (25,6)	58 (29,1)	39 (19,6)	54 (26,1)	309 (25,3)
40 bis 49 Jahre	200 (32,4)	66 (33,2)	70 (35,2)	69 (33,3)	405 (33,1)
50 bis 59 Jahre	116 (18,8)	34 (17,1)	43 (21,6)	34 (16,4)	227 (18,6)
60 bis 69 Jahre	30 (4,9)	15 (7,5)	10 (5,0)	11 (5,3)	66 (5,4)
≥ 70 Jahre	6 (1,0)	0	0	0	6 (0,5)
Fehlend	0	0	0	0	0
Altersgruppe, n (%)					
< 40 Jahre	266 (43,0)	84 (42,2)	76 (38,2)	93 (44,9)	519 (42,4)
40 bis 64 Jahre	337 (54,5)	113 (56,8)	122 (61,3)	108 (52,2)	680 (55,6)
≥ 65 Jahre	15 (2,4)	2 (1,0)	1 (0,5)	6 (2,9)	24 (2,0)
Fehlend	0	0	0	0	0
Abstammung, n (%)					
Weiß	366 (59,2)	119 (59,8)	119 (59,8)	123 (59,4)	727 (59,4)
Asiatisch	243 (39,3)	78 (39,2)	79 (39,7)	83 (40,1)	483 (39,5)
Andere ^a	5 (0,8)	0	0	1 (0,5)	6 (0,5)
Multiple ^b	4 (0,6)	2 (1,0)	1 (0,5)	0	7 (0,6)
Fehlend	0	0	0	0	0
Ethnie, n (%)					
Hispanoamerikaner/Latino	18 (2,9)	6 (3,0)	4 (2,0)	9 (4,3)	37 (3,0)

Merkmal	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 618)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 199)	Sequenz 4 (N = 207)	Gesamt (N = 1.223)
Nichthispanoamerikaner/ Nichtlatino	600 (97,1)	193 (97,0)	195 (98,0)	198 (95,7)	1.186 (97,0)
Fehlend	0	0	0	0	0
Geografische Region, n (%)					
Europa	376 (60,8)	119 (59,8)	119 (59,8)	124 (59,9)	738 (60,3)
davon Deutschland	24 (3,9)	8 (4,0)	9 (4,5)	12 (5,8)	53 (4,3)
China	114 (18,4)	38 (19,1)	40 (20,1)	35 (16,9)	227 (18,6)
Japan	70 (11,3)	25 (12,6)	23 (11,6)	27 (13,0)	145 (11,9)
Andere	58 (9,4)	17 (8,5)	17 (8,5)	21 (10,1)	113 (9,2)
Fehlend	0	0	0	0	0
BMI, kg/m²					
n (fehlend)	618 (0)	199 (0)	198 (1)	207 (0)	1.222 (1)
MW (SD)	24,01 (4,19)	24,02 (4,83)	23,81 (4,25)	24,19 (4,50)	24,01 (4,36)
Median	23,32	23,06	23,17	23,34	23,27
Min; Max	16; 41	16; 57	16; 37	16; 43	16; 57
Sequenz bezeichnet die Behandlungssequenz, gemäß der die Patienten im Rahmen der Studie ECLIPSE mit Atogepant 60 mg oder Placebo behandelt wurden. Jeder Patient erhielt bei Bedarf Atogepant (A) bei drei Attacken und Placebo (PBO) bei einer Attacke, verteilt auf vier unterschiedliche, per Randomisierung zugewiesene Sequenzen. Sequenz 1: PBO-A-A-A; Sequenz 2: A-PBO-A-A; Sequenz 3: A-A-PBO-A; Sequenz 4: A-A-A-PBO. a: Die Kategorie "Andere" wurde zugeordnet, wenn eine der Kategorien "Schwarz oder afroamerikanisch", "Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas" oder "Gebürtiger Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner" ausgewählt wurde. b: Die Kategorie "Multiple" wurde zugeordnet, wenn mehr als eine Kategorie der Abstammung ausgewählt wurde. Jeder Patient wurde maximal einmal gezählt. BMI: Body Mass Index; DB: Doppelblind (Double Blind); mITT1: modifizierte Intention To Treat Population der DB-Phase (modified Intention To Treat 1); kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: [21, 22]					

Tabelle 4-32: Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika der Patienten der Studie ECLIPSE (mITT1-Population)

Merkmal	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 618)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 199)	Sequenz 4 (N = 207)	Gesamt (N = 1.223)
Migräne-Diagnose, n (%)					
Migräne mit Aura	118 (19,1)	43 (21,6)	36 (18,1)	47 (22,7)	244 (20,0)
Migräne ohne Aura	439 (71,0)	138 (69,3)	136 (68,3)	136 (65,7)	849 (69,4)
Migräne mit und ohne Aura	61 (9,9)	18 (9,0)	27 (13,6)	23 (11,1)	129 (10,5)
Fehlend	0	0	0	1 (0,5)	1 (<0,1)
Krankheitsdauer, Jahre					

Merkmal	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 618)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 199)	Sequenz 4 (N = 207)	Gesamt (N = 1.223)
n (fehlend)	617 (1)	199 (0)	199 (0)	204 (3)	1.219 (4)
MW (SD)	18,98 (12,31)	19,79 (12,34)	18,88 (12,64)	19,91 (12,03)	19,25 (12,31)
Median	17,40	18,30	16,40	18,50	17,50
Min; Max	0; 63	1; 54	1; 58	0; 51	0; 63
MBS, n/N_{MBS} (%)					
Angriffe 1					
Photophobie	269/612 (44,0)	90/198 (45,5)	82/198 (41,4)	94/206 (45,6)	535/1.214 (44,1)
Phonophobie	147/612 (24,0)	48/198 (24,2)	52/198 (26,3)	51/206 (24,8)	298/1.214 (24,5)
Übelkeit	196/612 (32,0)	60/198 (30,3)	64/198 (32,3)	61/206 (29,6)	381/1.214 (31,4)
Angriffe 2					
Photophobie	275/580 (47,4)	91/194 (46,9)	87/196 (44,4)	95/195 (48,7)	548/1.165 (47,0)
Phonophobie	141/580 (24,3)	51/194 (26,3)	48/196 (24,5)	49/195 (25,1)	289/1.165 (24,8)
Übelkeit	164/580 (28,3)	52/194 (26,8)	61/196 (31,1)	51/195 (26,2)	328/1.165 (28,2)
Angriffe 3					
Photophobie	253/550 (46,0)	87/177 (49,2)	87/188 (46,3)	88/185 (47,6)	515/1.100 (46,8)
Phonophobie	132/550 (24,0)	44/177 (24,9)	42/188 (22,3)	50/185 (27,0)	268/1.100 (24,4)
Übelkeit	165/550 (30,0)	46/177 (26,0)	59/188 (31,4)	47/185 (25,4)	317/1.100 (28,8)
Angriffe 4					
Photophobie	242/520 (46,5)	90/168 (53,6)	78/171 (45,6)	74/171 (43,3)	484/1.030 (47,0)
Phonophobie	132/520 (25,4)	41/168 (24,4)	44/171 (25,7)	50/171 (29,2)	267/1.030 (25,9)
Übelkeit	146/520 (28,1)	37/168 (22,0)	49/171 (28,7)	47/171 (27,5)	279/1.030 (27,1)
Mittelschwere bis schwere Migräneattacken pro Monat innerhalb der vergangenen drei Monate					
n (fehlend)	618 (0)	198 (1)	199 (0)	206 (1)	1.221 (2)
MW (SD)	4,5 (1,64)	4,2 (1,54)	4,4 (1,61)	4,4 (1,66)	4,4 (1,62)
Median	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Min; Max	2; 8	2; 8	2; 8	2; 8	2; 8
Nutzung und Art einer alternativen akuten medikamentösen Therapie, n (%)					
Ja	616 (99,7)	199 (100)	199 (100)	205 (99,0)	1.219 (99,7)
Triptan oder Triptan-Kombination	416 (67,3)	135 (67,8)	130 (65,3)	134 (64,7)	815 (66,6)
Ditan	6 (1,0)	2 (1,0)	2 (1,0)	1 (0,5)	11 (0,9)

Merkmal	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 618)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 199)	Sequenz 4 (N = 207)	Gesamt (N = 1.223)
Ergot oder Ergot-Kombination	10 (1,6)	2 (1,0)	3 (1,5)	1 (0,5)	16 (1,3)
NSAR oder NSAR-Kombination	351 (56,8)	116 (58,3)	116 (58,3)	127 (61,4)	710 (58,1)
Opioid oder Opioid-Kombination	24 (3,9)	11 (5,5)	9 (4,5)	3 (1,4)	47 (3,8)
Antiemetikum	46 (7,4)	14 (7,0)	17 (8,5)	24 (11,6)	101 (8,3)
Triptan oder Diclofenac oder Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen oder Kombination	531 (85,9)	178 (89,4)	171 (85,9)	175 (84,5)	1.055 (86,3)
Andere	135 (21,8)	40 (20,1)	38 (19,1)	33 (15,9)	246 (20,1)
Nein	2 (0,3)	0	0	2 (1,0)	4 (0,3)
Fehlend	0	0	0	0	0
Nutzung prophylaktischer Migräne-Medikation (aktuell)^a, n (%)					
Ja	141 (22,8)	44 (22,1)	45 (22,6)	48 (23,2)	278 (22,7)
Betablocker	37 (26,2)	9 (20,5)	11 (24,4)	13 (27,1)	70 (25,2)
Candesartan	3 (2,1)	0	1 (2,2)	3 (6,3)	7 (2,5)
Kalziumkanalblocker	24 (17,0)	5 (11,4)	4 (8,9)	8 (16,7)	41 (14,7)
Flunarazin	14 (58,3)	2 (40,0)	3 (75,0)	5 (62,5)	24 (58,5)
Andere Kalziumkanalblocker	10 (41,7)	3 (60,0)	1 (25,0)	4 (50,0)	18 (43,9)
Antikonvulsiva	52 (36,9)	15 (34,1)	16 (35,6)	14 (29,2)	97 (34,9)
Topiramat	41 (78,8)	13 (86,7)	12 (75,0)	10 (71,4)	76 (78,4)
Andere Antikonvulsiva	14 (26,9)	2 (13,3)	4 (25,0)	4 (28,6)	24 (24,7)
Antidepressiva	40 (28,4)	16 (36,4)	18 (40,0)	17 (35,4)	91 (32,7)
Trizyklische Antidepressiva	32 (80,0)	14 (87,5)	18 (100)	15 (88,2)	79 (86,8)
Venlafaxin	8 (20,0)	2 (12,5)	0	1 (5,9)	11 (12,1)
Andere Antidepressiva	1 (2,5)	0	0	2 (11,8)	3 (3,3)
Vitamine/Nahrungs- ergänzungsmittel	6 (4,3)	0	1 (2,2)	2 (4,2)	9 (3,2)
Magnesium	2 (1,4)	1 (2,3)	0	1 (2,1)	4 (1,4)
Botulinumtoxin	11 (7,8)	6 (13,6)	4 (8,9)	4 (8,3)	25 (9,0)
NSAR	2 (1,4)	0	0	0	2 (0,7)
ASS	1 (50,0)	0	0	0	1 (50,0)
Andere NSAR	1 (50,0)	0	0	0	1 (50,0)
Andere Prophylaxe-Medikation	5 (0,8)	2 (1,0)	2 (1,0)	0	9 (0,7)
Nein	477 (77,2)	155 (77,9)	154 (77,4)	159 (76,8)	945 (77,3)
Fehlend	0	0	0	0	0
Nutzung von prophylaktischer Migräne-Medikation (jemals), n (%)					
Ja	293 (47,4)	91 (45,7)	89 (44,7)	102 (49,3)	575 (47,0)
Nein	325 (52,6)	108 (54,3)	110 (55,3)	105 (50,7)	648 (53,0)
Fehlend	0	0	0	0	0
Vorbehandlung und Ansprechen auf Triptane (Triptan-Historie), n (%)					
Triptan-ungeeignet	90 (14,6)	30 (15,1)	33 (16,6)	35 (16,9)	188 (15,4)
Triptan-erfahren	418 (67,6)	134 (67,3)	126 (63,3)	137 (66,2)	815 (66,6)

Merkmal	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 618)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 199)	Sequenz 4 (N = 207)	Gesamt (N = 1.223)
Triptan-naiv	110 (17,8)	35 (17,6)	40 (20,1)	35 (16,9)	220 (18,0)
Fehlend	0	0	0	0	0
Min. 2 Triptane erhalten (jemals), n (%)					
Ja	59 (9,5)	17 (8,5)	21 (10,6)	22 (10,6)	119 (9,7)
Nein	559 (90,5)	182 (91,5)	178 (89,4)	185 (89,4)	1.104 (90,3)
Fehlend	0	0	0	0	0
Sequenz bezeichnet die Behandlungssequenz, gemäß der die Patienten im Rahmen der Studie ECLIPSE mit Atogepant 60 mg oder Placebo behandelt wurden. Jeder Patient erhielt bei Bedarf Atogepant (A) bei drei Attacken und Placebo (PBO) bei einer Attacke, verteilt auf vier unterschiedliche, per Randomisierung zugewiesene Sequenzen. Sequenz 1: PBO-A-A-A; Sequenz 2: A-PBO-A-A; Sequenz 3: A-A-PBO-A; Sequenz 4: A-A-A-PBO. a: Prozente in einer Subkategorie wurden relativ zur Anzahl Patienten in der übergeordneten Kategorie berechnet. A: Atogepant; ASS: Acetylsalicylsäure; DB: Doppelblind (Double Blind); MBS: Am meisten belastendes Symptom (Most Bothersome Symptom); mg: Milligramm; min.: mindestens; mITT1: modifizierte Intention To Treat Population der DB-Phase (modified Intention To Treat 1); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der Population; N_{MBS}: Anzahl der Patienten, die für die jeweilige Attacke die Behandlung erhalten haben und für die für diese Attacke eine Baseline-Erhebung des MBS vorlag; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: [21, 22]					

In die Studie ECLIPSE wurden 1.328 Erwachsene im Alter von 18 bis 75 Jahren eingeschlossen, die seit mindestens zwölf Monaten akute Migräneattacken mit oder ohne Aura erlebten, die unbehandelt zwischen 4 und 72 Stunden andauerten und durch mindestens 48 Stunden Kopfschmerzfreiheit voneinander getrennt waren. Zusätzlich mussten die Teilnehmenden in den drei Monaten vor Studienbeginn zwei bis acht Migräneattacken pro Monat mit moderater bis starker Schmerzintensität erlebt haben. Die Teilnahme war nur möglich, wenn in der Vergangenheit bereits Akutmedikationen gegen Migräne eingesetzt wurde. Prophylaktische Migräne-Medikation war überwiegend erlaubt, sofern deren Dosierung seit mindestens drei Monaten stabil war und während der Studie unverändert blieb. Darüber hinaus mussten die Patienten insgesamt gesundheitlich stabil sein und durften keine bedeutsamen Begleiterkrankungen aufweisen, die ihre Sicherheit oder die Bewertung der Studienergebnisse beeinträchtigt hätten [21].

Die mITT1-Population der Studie ECLIPSE umfasst 1.223 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 41,4 Jahren. Die Mehrheit der Patienten (74,2 %) war zwischen 20 und 49 Jahre alt, 2 % der Patienten waren über 65 Jahre alt. 85,1 % der Patienten waren Frauen (Vgl. Tabelle 4-31). Gemäß bevölkerungsbasierten Analysen ist die Migräne zwei- bis dreimal häufiger bei Frauen als bei Männern. Der Gipfel der Krankheitslast liegt international zwischen 20 und 50 Jahren und demnach in der Lebensphase mit hoher beruflicher und familiärer Belastung [6, 91, 92]. Damit spiegelt die Studie ECLIPSE die typische Demografie der von Migräne betroffenen Population wider. Die regionale Verteilung der Patienten in der Studie ECLIPSE war überwiegend europäisch geprägt (60,3 %), mit weiteren Anteilen aus China

(18,6 %) und Japan (11,9 %) (Vgl. Tabelle 4-31). Dies entspricht der globalen Krankheitslast, die in hoch entwickelten Regionen besonders ausgeprägt ist und unter anderem in Ostasien in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zugenommen hat [93]. Die Herkunft der Patienten mit 59,4 % kaukasischen und 39,5 % asiatischen Patienten bildet außerdem die geografische Verteilung von Migränapatienten sachgemäß ab. Darüber hinaus wies die Patientenpopulation der Studie ECLIPSE einen durchschnittlichen Body Mass Index (BMI) von 24,0 kg/m² auf, was einem Normalgewicht entspricht (Vgl. Tabelle 4-31).

Die Patientenpopulation der Studie ECLIPSE bestand überwiegend aus Patienten mit Migräne ohne Aura (69,4 %), während 20,0 % der Patienten über eine Migräne mit Aura und 10,5 % von beiden Formen berichten. Die Krankheitsdauer betrug im Durchschnitt 19,25 Jahre, was eine in der Versorgung verankerte Migränekohorte beschreibt (Vgl. Tabelle 4-32).

Im Verlauf der Studie ECLIPSE waren alle qualifizierenden Attacken mit Begleitsymptomen assoziiert. Dies galt sowohl für mittelschwere als auch für schwere Attacken (Vgl. Anhang 4-G). Als MBS dominierte die Photophobie, gefolgt von Übelkeit und Phonophobie. Diese Verteilung zeigte sich konsistent in allen vier Attacken (Vgl. Tabelle 4-32).

Hinsichtlich der Vorerfahrung mit spezifischen Akuttherapien bestand die Studienpopulation aus einem großen Anteil Triptan-erfahrener Patienten bzw. Triptan-ungeeigneter Patienten. Nahezu alle Patienten setzten vor Studieneinschluss eine Akutmedikation ein (99,7 %), am häufigsten waren dies Triptane (66,6 %) und NSAR/NSAR-Kombinationen (58,1 %). Etwa 10 % der Patienten hatten mindestens zwei unterschiedliche Triptane ausprobiert. Antiemetika (8,3 %), Opioide (3,8 %) und Ergot-Präparate (1,3 %) wurden nur in geringem Umfang eingesetzt (Vgl. Tabelle 4-32).

Rückblickend hatten 47,0 % der Gesamtpopulation zu einem früheren Zeitpunkt eine Migräne-Prophylaxe erhalten. Zu Baseline erhielten 22,7 % der Patienten eine Migräne-Prophylaxe.

4.4.2.5.4 Studienverlauf und -abbrüche

Tabelle 4-33: Patientenstatus und Abbruchgründe in der Studie ECLIPSE (SAS1-Population)

Merkmal, n (%)	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 623)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 202)	Sequenz 4 (N = 208)	Gesamt (N = 1.232)
Patienten, die die DB-Phase abgeschlossen haben	526 (84,4)	170 (85,4)	176 (87,1)	173 (83,2)	1.045 (84,8)
mit vier qualifizierenden Attacken	522 (83,8)	167 (83,9)	175 (86,6)	173 (83,2)	1.037 (84,2)
Patienten mit Abbruch der Studie					
Studienabbruch während der DB-Phase	97 (15,6)	29 (14,6)	26 (12,9)	35 (16,8)	187 (15,2)
Hauptgrund für den Studienabbruch					
Lost-to-follow-up	1 (0,2)	1 (0,5)	0	0	2 (0,2)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	24 (3,9)	4 (2,0)	4 (2,0)	5 (2,4)	37 (3,0)

Merkmal, n (%)	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 623)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 202)	Sequenz 4 (N = 208)	Gesamt (N = 1.232)
Patient behandelte während der DB-Phase nicht vier qualifizierende Attacken	68 (10,9)	22 (11,1)	21 (10,4)	29 (13,9)	140 (11,4)
Andere	4 (0,6)	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	8 (0,6)
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation					
Abbruch der Studienbehandlung während der DB-Phase	97 (15,6)	29 (14,6)	26 (12,9)	35 (16,8)	187 (15,2)
Hauptgrund für den Abbruch der Studienbehandlung					
Unerwünschtes Ereignis	5 (0,8)	0	0	2 (1,0)	7 (0,6)
Lost-to-follow-up	1 (0,2)	1 (0,5)	0	0	2 (0,2)
Fehlende Wirksamkeit	2 (0,3)	0	0	0	2 (0,2)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	18 (2,9)	5 (2,5)	4 (2,0)	3 (1,4)	30 (2,4)
Patient behandelte während der DB-Phase nicht vier qualifizierende Attacken	68 (10,9)	22 (11,1)	21 (10,4)	29 (13,9)	140 (11,4)
Andere	3 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	6 (0,5)
Sequenz bezeichnet die Behandlungssequenz, gemäß der die Patienten im Rahmen der Studie ECLIPSE mit Atogepant 60 mg oder Placebo behandelt wurden. Jeder Patient erhielt bei Bedarf Atogepant (A) bei drei Attacken und Placebo (PBO) bei einer Attacke, verteilt auf vier unterschiedliche, per Randomisierung zugewiesene Sequenzen. Sequenz 1: PBO-A-A-A; Sequenz 2: A-PBO-A-A; Sequenz 3: A-A-PBO-A; Sequenz 4: A-A-A-PBO.					
A: Atogepant; DB: Doppelblind (Double Blind); mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; PBO: Placebo; SAS1: Sicherheitspopulation der DB-Phase (Safety Analysis Set 1)					
Quelle: [21, 22]					

Die SAS1-Population der Studie ECLIPSE umfasste 1.232 Patienten, die alle die Studienmedikation erhielten. Von diesen Patienten schlossen insgesamt 1.045 Patienten (84,8 %) die DB-Phase ab. 84,2 % der Patienten behandelten vier qualifizierende Attacken gemäß Studienprotokoll. Die Abschlussraten lagen in allen vier Behandlungssequenzen eng beieinander, was darauf hinweist, dass die Sequenzzuordnung keinen relevanten Einfluss auf den Verbleib in der Studie hatte. Insgesamt beendeten 15,2 % der Patienten die Studie vorzeitig während der DB-Phase. Der häufigste Abbruchgrund war, dass innerhalb des vorgesehenen Zeitraums weniger als vier qualifizierende Attacken zur Behandlung auftraten (11,4 %). Die bis zum Abbruch behandelten qualifizierenden Attacken dieser Patienten wurden in die Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen der Studie einbezogen. Todesfälle traten nicht auf. Ein ähnliches Bild zeigte sich beim Absetzen der Studienmedikation. Nur ein sehr kleiner Anteil der Beendigungen war auf UE (0,6 %) oder mangelnde Wirksamkeit (0,2 %) zurückzuführen (Vgl. Tabelle 4-33).

Der überwiegende Teil der Abbrüche war prozedural bedingt und lässt sich durch die strikten Protokollvorgaben sowie das natürliche, episodische Auftreten von Migräne erklären. Die hohe Vollständigkeit der Wirkstoffgabe, die robuste Abschlussrate und die geringe Zahl vorzeitiger

Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder fehlender Wirksamkeit sprechen dafür, dass keine relevanten Verzerrungen entstanden, die die Interpretation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten beeinflussen.

4.4.2.5.5 Beobachtungsdauern

Tabelle 4-34: Dauer der Studienteilnahme in der Studie ECLIPSE (SAS1-Population)

	ECLIPSE				
	Sequenz 1 (N = 623)	Sequenz 2 (N = 199)	Sequenz 3 (N = 202)	Sequenz 4 (N = 208)	Gesamt (N = 1.232)
Studienteilnahme					
DB-Phase (Tage)					
n	623	199	202	208	1.232
MW (SD)	73,93 (31,56)	72,32 (32,47)	71,10 (29,96)	74,76 (32,77)	73,34 (31,64)
Median	65,00	64,00	62,00	65,00	65,00
Q1; Q3	49,00; 106,00	46,00; 108,00	49,00; 98,00	49,00; 108,50	49,00; 106,00
Min; Max	11; 192	4; 167	19; 145	16; 175	4; 192
Beobachtungsdauer nach Intervall (Tage), n ₁ (%)					
≥ 28	609 (97,8)	195 (98,0)	194 (96,0)	199 (95,7)	1.197 (97,2)
≥ 56	431 (69,2)	122 (61,3)	136 (67,3)	143 (68,8)	832 (67,5)
≥ 84	243 (39,0)	73 (36,7)	70 (34,7)	87 (41,8)	473 (38,4)
≥ 112	112 (18,0)	42 (21,1)	37 (18,3)	45 (21,6)	236 (19,2)
Sequenz bezeichnet die Behandlungssequenz, gemäß der die Patienten im Rahmen der Studie ECLIPSE mit Atogepant 60 mg oder Placebo behandelt wurden. Jeder Patient erhielt bei Bedarf Atogepant (A) bei drei Attacken und Placebo (PBO) bei einer Attacke, verteilt auf vier unterschiedliche, per Randomisierung zugewiesene Sequenzen. Sequenz 1: PBO-A-A-A; Sequenz 2: A-PBO-A-A; Sequenz 3: A-A-PBO-A; Sequenz 4: A-A-A-PBO.					
Die Dauer der Studienteilnahme wurde berechnet als letzter Tag in der DB-Phase - erster Tag in der DB-Phase + 1.					
A: Atogepant; DB: Doppelblind (Double Blind); mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Beobachtung; n ₁ : Anzahl der Patienten mit Beobachtungsdauer im entsprechenden Intervall; PBO: Placebo; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SAS1: Sicherheitspopulation der DB-Phase (Safety Analysis Set 1); SD: Standardabweichung (Standard Deviation)					
Quelle: [21, 22]					

Die DB-Phase umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur letzten Visite am Ende der DB-Phase, die 2 bis 9 Tage nach Behandlung der vierten Attacke stattfand bzw. spätestens mit Visite 6 nach 16 Wochen, wenn weniger als vier Attacken im Rahmen der Studie behandelt wurden. Die mediane beobachtete Studiendauer in der DB-Phase betrug 65 Tage (Spannweite: 49–106 Tage). Die Mehrheit der Patienten (97,2 %) wurde mindestens 28 Tage beobachtet, 67,5 % mindestens 56 Tage und 38,4 % mindestens 84 Tage. 19,2 % der Patienten erreichten die maximale Dauer der DB-Phase von 112 Tagen (16 Wochen) (Vgl. Tabelle 4-34).

Die maximale Dauer der DB-Phase von 112 Tagen wurde designbedingt nicht bei allen Patienten erreicht, da die Phase regulär endete, sobald vier qualifizierende, natürlich aufgetretene Attacken behandelt wurden. Dies beeinträchtigt die Auswertung nicht, da alle

relevanten Endpunkte jeweils innerhalb der Zeit erhoben wurden, in der der Patient tatsächlich in der DB-Phase beobachtet wurde.

Die Erfassung von UE begann mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und war mit einer medianen Dauer von 52 Tagen erwartungsgemäß etwas kürzer als die Beobachtungszeit in der DB-Phase, da die Erfassung der Sicherheit erst ab dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der zugewiesenen Studienmedikation und nicht bereits ab Randomisierung erfolgte. 90,4 % der Patienten wurden mindestens 28 Tage im Hinblick auf UE beobachtet, 44,2 % mindestens 56 Tage, 18,8 % mindestens 84 Tage und 2,6 % erreichten 112 Tage. Dieses zeigte sich einheitlich in allen vier Behandlungssequenzen (Vgl. Anhang 4-G).

Für die Wirksamkeitsendpunkte umfasst die Beobachtungsdauer den Zeitraum vom Beginn der DB-Phase bis zur letzten Wirksamkeitsmessung in der DB-Phase. Die Wirksamkeitsmessungen erfolgten dabei im Rahmen einzelner, Attacken-bezogener Messfenster (z. B. vor der Einnahme der zugewiesenen Studienmedikation sowie bis 2, ggf. 24 oder 48 Stunden nach der Einnahme der zugewiesenen Studienmedikation). Da die letzte behandelte Attacke häufig vor dem Ende der DB-Phase lag, ist die Beobachtungsdauer der Wirksamkeitsendpunkte kürzer als die gesamte Beobachtungsdauer in der DB-Phase (Vgl. Tabelle 4-34).

Die Behandlungsdauern nach Endpunkten sind in Anhang 4-G hinterlegt.

4.4.2.5.6 Zeitliche Struktur der Attacken und Einnahmen der Studienmedikation

Die zeitlichen Abstände zwischen den Migräneattacken waren in der DB-Phase stabil und zwischen den Behandlungssequenzen vergleichbar. Der Median der Abstände lag für die Attacken 1 bis 3 bei 12 Tagen. Der Abstand ist erwartungsgemäß kürzer für Attacke 4 (Median 6 Tage), da Beobachtungen durch das Ende der DB-Phase begrenzt wurden. Über alle Attacken aggregiert ergab sich ein medianer Abstand von 9 Tagen (Vgl. Anhang 4-G). Damit zeigte sich in der Studie ein ausreichender zeitlicher Abstand zwischen den qualifizierenden Migräneattacken, der die Beurteilung des Auftretens von UE zwischen den Attacken ermöglichte. Die Intervalle zwischen den Einnahmen der zugewiesenen Studienmedikation zeigten eine nahezu identische Verteilung. Der mediane Abstand von 12 Tagen ist mit der im Studienprotokoll vorgesehenen Minstdauer von 48 Stunden zwischen den Einnahmen vereinbar und lässt nicht erwarten, dass vorangegangene Behandlungen die Beurteilung nachfolgender Attacken beeinflussen (Vgl. Anhang 4-G).

Insgesamt ergeben sich keine Hinweise auf relevante zeitliche oder sequenzbedingte Verzerrungen, die die Wirksamkeitsanalysen beeinflussen könnten.

Die vollständige Darstellung der zeitlichen Struktur der Attacken in der Studie ECLIPSE befindet sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.7 Einnahme von Rescue-Medikation und nicht-medikamentösen Therapien

In der DB-Phase der Studie ECLIPSE benötigten Patienten unter Atogepant deutlich seltener eine Rescue-Medikation als unter Placebo (Gesamt: Atogepant: 37,8 %; Placebo: 56,9 %). Der Anteil war in den vier beobachteten Attacken konsistent (Atogepant 17,2-19,8 %;

Placebo: 55,8-59,0 %) (Vgl. Anhang 4-G). Die geringere Inanspruchnahme der Rescue-Medikation spiegelt die hohe Wirksamkeit von Atogepant wider. Für diejenigen Patienten, die auf eine Rescue-Medikation zurückgegriffen haben, war der Zeitpunkt der Einnahme dieser zwischen den Armen vergleichbar (Gesamt: Atogepant: Median 2,83 Stunden, Spannweite [0; 48]; Placebo: Median 3,12 Stunden, Spannweite [0; 47]). Die Art der eingesetzten Rescue-Medikation entsprach einem für Deutschland leitliniengerechten Standard. Triptane (Gesamt: Atogepant: 49,5 %; Placebo: 54,5 %) bildeten größten Anteil der eingesetzten Zusatzmedikation, gefolgt von NSAR und nicht-opioiden Analgetika (Gesamt: Atogepant: 34,1 %; Placebo: 32,4 %). Ditane, Ergot-Präparate, Antiemetika und Opioid-haltige Kombinationsanalgetika spielten demgegenüber eine untergeordnete Rolle. Unter Atogepant fällt der relative Anteil der Patienten mit Einsatz von Triptanen als Rescue-Medikation niedriger aus (Vgl. Anhang 4-G). Der seltene Einsatz von Rescue-Medikation liefert Hinweise auf eine gute Kontrolle akuter Migräneattacken unter Atogepant. Insgesamt reduziert Atogepant den Bedarf an Rescue-Medikation und senkt damit die Exposition gegenüber Triptanen und NSAR.

In einigen Fällen wurden nicht-medikamentöse Therapien in der Studie ECLIPSE berichtet (Gesamt: <2 %) und waren über die Behandlungssequenzen ähnlich verteilt (Vgl. Anhang 4-G). Die berichteten nicht-medikamentösen Therapien (u. a. Akupunktur, physikalische bzw. manuelle Maßnahmen, interventionelle Verfahren sowie Botulinumtoxin) sind in der aktuellen deutschen Migräne-Leitlinie benannt und werden überwiegend als ergänzende Maßnahmen eingeordnet [6].

Eine Übersicht zu der Einnahme von Rescue-Medikation und nicht-medikamentösen Therapien befindet sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.8 Übertragbarkeit der Studie ECLIPSE auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECLIPSE wurde in 15 Ländern Europas, Asiens und Nordamerikas durchgeführt. Europa war mit 738 von 1.223 Patienten in der mITT1-Population (60,3 %) die größte Rekrutierungsregion, darunter 53 Teilnehmende (4,3 %) an deutschen Studienzentren (Vgl. Tabelle 4-31). Diese regionale Verteilung begünstigt die externe Validität für den deutschen Kontext und verdeutlicht die hohe Bedeutung des europäischen (einschließlich deutschen) Forschungsstandorts.

Auch das Medikationsmuster ist im Sinne der deutschen Leitlinie [6] plausibel: Vor Studieneinschluss nutzten nahezu alle Patienten (99,7 %) eine Akuttherapie mit Triptanen (66,6 %) und NSAR (58,1 %), während Opioide oder Ergot-Präparate nur nachrangig eingesetzt wurden (Vgl. Tabelle 4-31). Ein analoges Bild zeigte sich auch beim Einsatz der Rescue-Medikation: Während der Studie dominierten bei der Rescue-Medikation Triptane (Gesamt: Atogepant: 49,5 %, Placebo: 54,5 %), gefolgt von NSAR/nicht-opioiden Analgetika (Gesamt: Atogepant: 34,1 %, Placebo: 32,4 %), während Ditane, Ergote, Antiemetika und Opioid-haltige Kombinationsanalgetika selten eingesetzt wurden (Vgl. Anhang 4-G). Dieses Muster ist leitliniengerecht und auch Routinedaten zeigen insgesamt eine dominante Anwendung von NSAR und Triptanen in der Akutversorgung [94].

Schließlich spiegelt auch das Studiendesign der Studie ECLIPSE die deutsche Versorgungspraxis wider: Deutsche Routinedaten zeigen eine überwiegend ambulante, hausärztlich geprägte Betreuung von Migränepatienten [94]. Das Design der Studie ECLIPSE, das die Behandlung wiederholter akuter Attacken im ambulanten Kontext adressiert, ist damit versorgungsnah angelegt.

Insgesamt sprechen der hohe europäische Rekrutierungsanteil, die demografische Übereinstimmung, der leitlinienkonforme Einsatz von Akut- und Rescue-Medikation und das versorgungsnah Studiendesign dafür, dass die Ergebnisse der Studie ECLIPSE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.4.2.5.9 Studienergebnisse der Studie ECLIPSE

Die für das Dossier herangezogenen Analysen wurden auf Basis des finalen Datenschnitts der DB-Phase vom 07.07.2025 der Studie ECLIPSE durchgeführt, die auch der Darstellung der Ergebnisse im Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der DB-Phase zugrunde liegt [21].

Im Folgenden werden die Ergebnisse über alle Migräneattacken hinweg sowie für die Attacke 1 dargestellt. Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sind tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt (Vgl. Anhang 4-G).

4.4.2.5.9.1 Morbidität

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte der Studie ECLIPSE (mITT1-Population)

Endpunkt	Atogepant n/N (%)	Placebo n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Morbidität			
Kopfschmerzfreiheit 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	981/3.344 (29,3)	132/1.165 (11,3)	RR: 2,83 [2,28; 3,38] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0174
1. Attacke	147/602 (24,4)	80/612 (13,1)	RR: 2,04 [1,55; 2,54] p < 0,0001
Kopfschmerzfreiheit 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	1.881/3.344 (56,3)	286/1.165 (24,5)	RR: 2,30 [2,04; 2,56] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,3521
1. Attacke	319/602 (53,0)	156/612 (25,5)	RR: 2,22 [1,87; 2,56] p < 0,0001
Kopfschmerzfreiheit 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.735/3.344 (81,8)	765/1.165 (65,7)	RR: 1,25 [1,20; 1,31] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0615
1. Attacke	489/602 (81,2)	409/612 (66,8)	RR: 1,24 [1,16; 1,32] p < 0,0001

Endpunkt	Atogepant n/N (%)	Placebo n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Anhaltende Kopfschmerzfreiheit im Zeitraum von 2 bis 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	778/3.344 (23,3)	75/1.165 (6,4)	RR: 3,53 [2,64; 4,41] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,1318
1. Attacke	108/602 (17,9)	39/612 (6,4)	RR: 3,16 [2,06; 4,26] p < 0,0001
Anhaltende Kopfschmerzfreiheit im Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	698/3.344 (20,9)	64/1.165 (5,5)	RR: 3,98 [2,81; 5,16] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0831
1. Attacke	100/602 (16,6)	35/612 (5,7)	RR: 3,19 [2,02; 4,35] p < 0,0001
Schmerzlinderung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.424/3.344 (72,5)	578/1.165 (49,6)	RR: 1,55 [1,44; 1,66] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,1847
1. Attacke	435/602 (72,3)	334/612 (54,6)	RR: 1,36 [1,24; 1,48] p < 0,0001
Schmerzlinderung 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.850/3.344 (85,2)	753/1.165 (64,6)	RR: 1,35 [1,28; 1,41] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,5927
1. Attacke	518/602 (86,0)	413/612 (67,5)	RR: 1,29 [1,21; 1,37] p < 0,0001
Schmerzlinderung 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	3.072/3.344 (91,9)	984/1.165 (84,5)	RR: 1,09 [1,06; 1,12] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,7918
1. Attacke	550/602 (91,4)	525/612 (85,8)	RR: 1,07 [1,03; 1,11] p = 0,0002
Anhaltende Schmerzlinderung im Zeitraum von 2 bis 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.101/3.344 (62,8)	378/1.165 (32,4)	RR: 2,10 [1,89; 2,31] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,1249
1. Attacke	366/602 (60,8)	222/612 (36,3)	RR: 1,77 [1,55; 1,99] p < 0,0001
Anhaltende Schmerzlinderung im Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	1.884/3.344 (56,3)	324/1.165 (27,8)	RR: 2,26 [2,00; 2,52] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0348
1. Attacke	330/602 (54,8)	196/612 (32,0)	RR: 1,79 [1,54; 2,03] p < 0,0001

Endpunkt	Atogepant n/N (%)	Placebo n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Beschwerdefreiheit bezüglich des am meisten belastenden Symptoms 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	1.513/3.344 (45,2)	333/1.165 (28,6)	RR: 1,75 [1,56; 1,94] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0788
1. Attacke	264/602 (43,9)	200/612 (32,7)	RR: 1,44 [1,23; 1,65] p < 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich des am meisten belastenden Symptoms 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.310/3.344 (69,1)	535/1.165 (45,9)	RR: 1,53 [1,42; 1,64] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,9854
1. Attacke	415/602 (68,9)	292/612 (47,7)	RR: 1,54 [1,39; 1,70] p < 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich des am meisten belastenden Symptoms 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.890/3.344 (85,9)	896/1.165 (76,9)	RR: 1,12 [1,08; 1,15] p < 0,0001 Interaktion: 0,1685
1. Attacke	517/602 (85,9)	476/612 (77,8)	RR: 1,13 [1,08; 1,19] p < 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	1.754/3.345 (52,4)	446/1.165 (38,3)	RR: 1,53 [1,39; 1,67] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,2194
1. Attacke	310/602 (51,5)	256/612 (41,8)	RR: 1,34 [1,18; 1,51] p < 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.407/3.345 (72,0)	594/1.165 (51,0)	RR: 1,45 [1,36; 1,54] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,9812
1. Attacke	441/602 (73,3)	325/612 (53,1)	RR: 1,44 [1,32; 1,57] p < 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.922/3.345 (87,4)	914/1.165 (78,5)	RR: 1,12 [1,08; 1,15] p < 0,0001 Interaktion: 0,5553
1. Attacke	527/602 (87,5)	489/612 (79,9)	RR: 1,11 [1,06; 1,16] p < 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.006/3.345 (60,0)	519/1.165 (44,5)	RR: 1,50 [1,38; 1,62] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,1146
1. Attacke	365/602 (60,6)	300/612 (49,0)	RR: 1,34 [1,20; 1,48] p < 0,0001

Endpunkt	Atogepant n/N (%)	Placebo n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.551/3.345 (76,3)	670/1.165 (57,5)	RR: 1,37 [1,29; 1,44] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,4953
1. Attacke	460/602 (76,4)	371/612 (60,6)	RR: 1,30 [1,20; 1,40] p < 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.949/3.345 (88,2)	937/1.165 (80,4)	RR: 1,09 [1,06; 1,12] p < 0,0001 Interaktion: 0,8948
1. Attacke	525/602 (87,2)	497/612 (81,2)	RR: 1,09 [1,04; 1,14] p = 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.509/3.345 (75,0)	760/1.165 (65,2)	RR: 1,16 [1,11; 1,22] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0365
1. Attacke	436/602 (72,4)	411/612 (67,2)	RR: 1,06 [0,99; 1,13] p = 0,0870
Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.819/3.345 (84,3)	835/1.165 (71,7)	RR: 1,17 [1,12; 1,21] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,9608
1. Attacke	499/602 (82,9)	440/612 (71,9)	RR: 1,15 [1,08; 1,21] p < 0,0001
Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	3.056/3.345 (91,4)	1.001/1.165 (85,9)	RR: 1,06 [1,04; 1,09] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,6720
1. Attacke	543/602 (90,2)	534/612 (87,3)	RR: 1,05 [1,01; 1,08] p = 0,0147
Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	3.169/3.345 (94,7)	1.084/1.165 (93,0)	RR: 1,03 [1,01; 1,05] p = 0,0003 Interaktion: p = 0,0923
1. Attacke	572/602 (95,0)	583/612 (95,3)	RR: 1,00 [0,98; 1,02] p = 0,7743
Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	3.091/3.345 (92,4)	1.048/1.165 (90,0)	RR: 1,03 [1,01; 1,05] p = 0,0024 Interaktion: p = 0,5684
1. Attacke	560/602 (93,0)	556/612 (90,8)	RR: 1,02 [0,99; 1,06] p = 0,1338

Endpunkt	Atogepant n/N (%)	Placebo n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	3.111/3.345 (93,0)	1.049/1.165 (90,0)	RR: 1,04 [1,02; 1,06] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,7978
1. Attacke	558/602 (92,7)	560/612 (91,5)	RR: 1,02 [0,99; 1,05] p = 0,1546
Einnahme von Rescue-Medikation innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	552/3.345 (16,5)	638/1.166 (54,7)	RR: 0,27 [0,25; 0,30] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,9595
1. Attacke	91/602 (15,1)	327/613 (53,3)	RR: 0,27 [0,21; 0,32] p < 0,0001
PGI-C, „Sehr viel besser“ oder „Viel besser“, 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	1399/3.345 (41,8)	215/1.165 (18,5)	RR: 2,54 [2,16; 2,93] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0045
1. Attacke	241/602 (40,0)	131/612 (21,4)	RR: 1,91 [1,57; 2,25] p < 0,0001
PGI-C, Verbesserung jeglicher Art, 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.555/3.345 (76,4)	634/1.165 (54,4)	RR: 1,47 [1,37; 1,56] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,4477
1. Attacke	469/602 (77,9)	357/612 (58,3)	RR: 1,34 [1,23; 1,45] p < 0,0001
CFS, Fähigkeit, klar zu denken, 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	1.589/3.345 (47,5)	405/1.166 (34,7)	RR: 1,59 [1,41; 1,77] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0609
1. Attacke	280/602 (46,5)	230/613 (37,5)	RR: 1,43 [1,19; 1,67] p < 0,0001
CFS, Fähigkeit, klar zu denken, 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.195/3.345 (65,6)	525/1.166 (45,0)	RR: 1,53 [1,41; 1,64] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,5511
1. Attacke	391/602 (65,0)	287/613 (46,8)	RR: 1,56 [1,38; 1,74] p < 0,0001
EQ-5D-5L VAS, Verbesserung um min. 15 %, 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.374/3.345 (71,0)	681/1.166 (58,4)	RR: 1,01 [1,01; 1,02] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0771
1. Attacke	413/602 (68,6)	342/613 (55,8)	RR: 1,02 [1,01; 1,03] p < 0,0001
Die Analyse der binären Endpunkte erfolgte im ersten Schritt mittels GLMM mit Logit-Link; RR und 95 %-KI wurden aus den OR rücktransformiert (Delta-Methode); p-Werte beziehen sich auf die OR, da das Modell keinen eigenständigen Hypothesentest für RR vorsieht.			

Endpunkt	Atogepant n/N (%)	Placebo n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Fehlende Werte wurden als Non-Responder gewertet. Details zur Modellierung und zum Umgang mit fehlenden Werten befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Der aus dem Model abgeleitete Interaktions-p-Wert bezieht sich auf die Interaktion zwischen Behandlung und Attacke und korrespondiert zum OR. Ein $RR > 1$ weist auf einen Vorteil für Atogepant hin, außer für den Endpunkt „Einnahme von Rescue-Medikation“, hier weist ein $RR < 1$ auf einen Vorteil für Atogepant hin. CFS: Cognitive Funktion Scale; DB: Doppelblind (Double Blind); EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life Group 5 Dimensions 5 Level Version Visuelle Analogskala; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell (Generalized Linear Mixed Model); Interaktion: Interaktionstest Behandlung x Attacke, KI: Konfidenzintervall; mITT1: modifizierte Intention To Treat Population der DB-Phase (modified Intention To Treat 1); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit einer qualifizierenden Attacke (für eine spezifische Migräneattacke); Patienten, die multiple Studienmedikationen einnahmen, wurden mehrfach gezählt (für alle Attacken); OR: Odds Ratio; p: p-Wert; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler (Standard Error) Quelle: [22]			

4.4.2.5.9.1.1 Schmerzbezogene Endpunkte

4.4.2.5.9.1.1.1 Kopfschmerzfreiheit

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine Kopfschmerzfreiheit unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Kopfschmerzfreiheit (1. Attacke: RR 2,04; 95 %-KI [1,55; 2,54]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 2,83; 95 %-KI [2,28; 3,38]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 24,4 % vs. 13,1 %; Alle Attacken: 29,3 % vs. 11,3 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo eine Kopfschmerzfreiheit nach 2 Stunden zu erreichen, ist 2,8-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer Kopfschmerzfreiheit blieben auch 4, 8, 24 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Für die Analysen zur Kopfschmerzfreiheit lagen überwiegend keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur Kopfschmerzfreiheit 8 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.2 Anhaltende Kopfschmerzfreiheit

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine anhaltende Kopfschmerzfreiheit unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Im Zeitraum von 2-24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über

alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die anhaltende Kopfschmerzfreiheit (1. Attacke: RR 3,16; 95 %-KI [2,06; 4,26]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 3,53; 95 %-KI [2,64; 4,41]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 17,9 % vs. 6,4 %; Alle Attacken: 23,3 % vs. 6,4 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo eine anhaltende Kopfschmerzfreiheit innerhalb von 2-24 Stunden nach Einnahme zu erreichen, ist 3,5-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer anhaltenden Kopfschmerzfreiheit blieben auch im Zeitraum von 4-24, 2-48 und 4-48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Für die Analysen zur anhaltenden Kopfschmerzfreiheit lagen überwiegend keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur anhaltenden Kopfschmerzfreiheit in den Zeiträumen 4-24 und 4-48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.3 Schmerzlinderung

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine Schmerzlinderung unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Schmerzlinderung (1. Attacke: RR 1,36; 95 %-KI [1,24; 1,48]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 1,55; 95 %-KI [1,44; 1,66]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 72,3 % vs. 54,6 %; Alle Attacken: 72,5 % vs. 49,6 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo eine Schmerzlinderung nach 2 Stunden zu erreichen, ist 1,6-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer Schmerzlinderung blieben auch 4, 8, 24 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Für die Analysen zur Schmerzlinderung lagen keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur Schmerzlinderung 8 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.4 Anhaltende Schmerzlinderung

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine anhaltende Schmerzlinderung unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Im Zeitraum von 2-24 Stunden nach Einnahme

der Studienmedikation zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die anhaltende Schmerzlinderung (1. Attacke: RR 1,77; 95 %-KI [1,55; 1,99]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 2,10; 95 %-KI [1,89; 2,31]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 60,8 % vs. 36,3 %; Alle Attacken: 62,8 % vs. 32,4 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo eine anhaltende Schmerzlinderung innerhalb von 2-24 Stunden nach Einnahme zu erreichen, ist 2,1-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer anhaltenden Schmerzlinderung blieben auch im Zeitraum von 4-24, 2-48 und 4-48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Für die Analysen zur anhaltenden Kopfschmerzfreiheit lagen nur teilweise statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur anhaltenden Kopfschmerzfreiheit in den Zeiträumen 4-24 und 4-48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.5 Symptombezogene Endpunkte

4.4.2.5.9.1.1.6 Beschwerdefreiheit bezüglich des am meisten belastenden Symptoms (Most Bothersome Symptom, MBS)

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS (1. Attacke: RR 1,44; 95 %-KI [1,23; 1,65]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 1,75; 95 %-KI [1,56; 1,94]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 43,9 % vs. 32,7 %; Alle Attacken: 45,2 % vs. 28,6 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo eine Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS nach 2 Stunden zu erreichen, ist 1,8-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS blieben auch 4, 8, 24 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Für die Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS lagen keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich des MBS 8 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.7 Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie (1. Attacke: RR 1,34; 95 %-KI [1,18; 1,51]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 1,53; 95 %-KI [1,39; 1,67]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 51,5 % vs. 41,8 %; Alle Attacken: 52,4 % vs. 38,3 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo eine Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie nach 2 Stunden zu erreichen, ist 1,5-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie blieben auch 4, 8, 24 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Für die Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie lagen keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich Photophobie 8 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.8 Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie (1. Attacke: RR 1,34; 95 %-KI [1,20; 1,48]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 1,50; 95 %-KI [1,38; 1,62]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 60,6 % vs. 49,0 %; Alle Attacken: 60,0 % vs. 44,5 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo eine Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie nach 2 Stunden zu erreichen, ist 1,5-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie blieben auch 4, 8, 24 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Für die Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie lagen keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich Phonophobie 8 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.9 Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in der Mehrheit der vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit (1. Attacke: RR 1,06; 95 %-KI [0,99; 1,13]; p-Wert = 0,0870, Alle Attacken: RR 1,16; 95 %-KI [1,11; 1,22]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 72,4 % vs. 67,2 %; Alle Attacken: 75,0 % vs. 65,2 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo eine Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit nach 2 Stunden zu erreichen, ist 1,2-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit blieben auch 4, 8, 24 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Für die Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit lagen überwiegend keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich Übelkeit 8 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.10 Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen

Der Endpunkt Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen war zu allen beobachteten Zeitpunkten und in beiden Armen durch sehr niedrige Raten von Patienten mit Erbrechen gekennzeichnet (ca. 5–15 %). Dass die Patienten der Studie ECLIPSE von diesem Symptom nur wenig betroffen waren, erschwert die Interpretierbarkeit der Ergebnisse einzelner Attacken sowie den Nachweis von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen.

Dennoch zeigte sich bereits nach 2 Stunden in der Mehrheit der vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen (1. Attacke: RR 1,00; 95 %-KI [0,98; 1,02]; p-Wert = 0,7743, Alle Attacken: RR 1,03; 95 %-KI [1,01; 1,05]; p-Wert = 0,0003) (Vgl. Tabelle 4-35).

Die vorteilhaften Effekte in der Erreichung einer Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen blieben auch 4 und 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35).

Für die Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen lagen keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zur Beschwerdefreiheit bezüglich Erbrechen 8 und 48 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.1.11 Einnahme von Rescue-Medikation

In der Studie ECLIPSE benötigten unter Atogepant deutlich weniger Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation eine Rescue-Medikation als unter Placebo. In allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Einnahme von Rescue-Medikation (1. Attacke: RR 0,27; 95 %-KI [0,21; 0,32]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 0,27; 95 %-KI [0,25; 0,30]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich niedrigeren Einnahme-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 53,3 % vs. 15,1 %; Alle Attacken: 54,7 % vs. 16,5 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für einen deutlich reduzierten Bedarf an Rescue-Medikation unter der Behandlung mit Atogepant.

Für die Analyse zur Einnahme von Rescue-Medikation lagen keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35).

Die Ergebnisse der Analysen zur Einnahme von Rescue-Medikation in den Attacken 2, 3 und 4 befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.1.2 Patientenberichtete Endpunkte (PRO)

4.4.2.5.9.1.2.1 Rücklaufquoten der PRO zur Morbidität in der Studie ECLIPSE

Die Rücklaufquoten der PRO-Instrumente zur Morbidität (PGI-C, CFS, EQ-5D-5L VAS) lagen in der mITT1-Population der DB-Phase zu allen Messzeitpunkten über 70 % und waren zwischen den Studienarmen und Attacken vergleichbar (Vgl. Anhang 4-G). Verzerrungen aufgrund unzureichender oder asymmetrischer PRO-Rückläufe sind damit minimiert.

4.4.2.5.9.1.2.2 Veränderung des Migränezustands unter Therapie (Patient Global Impression of Change, PGI-C)

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten eine Verbesserung des Migränezustands gemäß PGI-C-Bewertung unter der Behandlung mit Atogepant als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer PGI-C-Bewertung von „Sehr viel besser“ oder „Viel besser“ (1. Attacke: RR 1,91; 95 %-KI [1,57; 2,25]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 2,54; 95 %-KI [2,16; 2,93]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 40,0 % vs. 21,4 %; Alle Attacken: 41,8 % vs. 18,5 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit, im Vergleich zu Placebo einen viel besseren oder sehr viel besseren Migränezustand nach 2 Stunden zu erreichen, ist 2,5-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Veränderung des Migränezustands unter Therapie zeigten sich ebenfalls in der Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung jeglicher Art gemäß PGI-C-Bewertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation (1. Attacke: RR 1,34; 95 %-KI [1,23; 1,45]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 1,47; 95 %-KI [1,37; 1,56]; p-Wert < 0,0001) (Vgl. Tabelle 4-35). Auch in den Analysen zum Anteil der Patienten mit keiner Veränderung oder Verbesserung jeglicher Art gemäß PGI-C-Bewertung konnten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Atogepant gezeigt werden (Vgl. Anhang 4-G).

Für die Analysen zur Veränderung des Migränezustands unter Therapie gemäß PGI-C lagen überwiegend keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 für die Analysen des Anteils der Patienten mit einer PGI-C-Bewertung von „Sehr viel besser“ oder „Viel besser“ 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation und des Anteils der Patienten, die eine Verbesserung jeglicher Art gemäß PGI-C-Bewertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zeigen, befinden sich in Anhang 4-G. Ergänzend sind die Analysen zum Anteil der Patienten, die entweder keine Veränderung oder eine Verbesserung jeglicher Art gemäß PGI-C Bewertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zeigen sowie der Anteil der Patienten, die eine Verschlechterung jeglicher Art gemäß PGI-C-Bewertung 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation zeigen, in Anhang 4-G dargestellt.

4.4.2.5.9.1.2.3 Kognitive Funktion (Cognitive Function Scale, CFS)

In der Studie ECLIPSE wiesen deutlich mehr Patienten keine Einschränkung der Fähigkeit, klar zu denken (CFS = 0) unter Atogepant auf als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Fähigkeit, klar zu denken gemäß CFS (1. Attacke: RR 1,43; 95 %-KI [1,19; 1,67]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 1,59; 95 %-KI [1,41; 1,77]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 46,5 % vs. 37,5 %; Alle Attacken: 47,5 % vs. 34,7 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant: Die Wahrscheinlichkeit, im Vergleich zu Placebo keine Einschränkung der Fähigkeit, klar zu denken, nach 2 Stunden zu erleben, ist 1,6-fach höher.

Die vorteilhaften Effekte in der Fähigkeit, klar zu denken gemäß CFS blieben auch 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Auch in den Analysen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des CFS-Scores und in den metrischen Analysen zur Veränderung des CFS-Scores über die Zeit konnten ausgeprägte Vorteile zugunsten von Atogepant gezeigt werden (Vgl. Anhang 4-G).

Für die Analysen zur kognitiven Funktion gemäß CFS lagen überwiegend keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

In Anhang 4-G sind die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zum Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation einen CFS-Score von 0 (keine Einschränkung der Fähigkeit, klar zu denken) erreichen, hinterlegt. Ergänzend werden außerdem Analysen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des CFS-Scores 2, 4, 8 und 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation und metrische Analysen zur Veränderung des CFS-Scores über die Zeit innerhalb von 2, 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation dargestellt.

4.4.2.5.9.1.2.4 Gesundheitszustand (European Quality of Life Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala, EQ-5D-5L VAS)

In der Studie ECLIPSE erreichten mehr Patienten unter der Behandlung mit Atogepant eine Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS-Bewertung innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation als unter Placebo. In der Mehrheit der beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS (1. Attacke: RR 1,02; 95 %-KI [1,01; 1,03]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 1,01; 95 %-KI [1,01; 1,02]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 68,6 % vs. 55,8 %; Alle Attacken: 71,0 % vs. 58,4 %) (Vgl. Tabelle 4-35). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine deutliche Verbesserung des globalen Gesundheitszustands innerhalb von 24 Stunden unter der Behandlung mit Atogepant.

Die vorteilhaften Effekte in der Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L VAS-Bewertung zeigten sich ebenfalls in der metrischen Analyse zur Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores über die Zeit innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation (Vgl. Anhang 4-G).

Für die Analysen zur EQ-5D-5L VAS lagen überwiegend keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-35, Anhang 4-G).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der metrischen Analyse zur Veränderung des EQ-5D-5L VAS-Scores über die Zeit innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie ECLIPSE (mITT1-Population)

Endpunkt	Atogepant n/N (%) bzw. LSM (SE)	Placebo n/N (%) bzw. LSM (SE)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FDS, Fähigkeit zur Normalfunktion^a, 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	1.647/3.345 (49,2)	431/1.166 (37,0)	RR: 1,57 [1,40; 1,73] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,0525
1. Attacke	289/602 (48,0)	246/613 (40,1)	RR: 1,36 [1,15; 1,57] p < 0,0001
FDS, Fähigkeit zur Normalfunktion^a, 4 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	2.236/3.345 (66,8)	520/1.166 (44,6)	RR: 1,59 [1,47; 1,72] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,1911
1. Attacke	392/602 (65,1)	284/613 (46,3)	RR: 1,56 [1,38; 1,74] p < 0,0001
MQoLQ, Domäne Arbeitsfähigkeit, 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	14,54 (0,17)	13,10 (0,19)	LSMD: 1,45 [1,21; 1,69] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,5503 Hedges'g: 0,51 [0,42; 0,59]
1. Attacke	14,55 (0,22)	13,05 (0,22)	LSMD: 1,50 [1,07; 1,94] p < 0,0001 Hedges'g: 0,40 [0,29; 0,52]
MQoLQ, Domäne Soziale Funktionsfähigkeit, 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	14,95 (0,18)	13,34 (0,20)	LSMD: 1,61 [1,37; 1,86] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,5769 Hedges'g: 0,55 [0,46; 0,63]
1. Attacke	14,96 (0,23)	13,30 (0,23)	LSMD: 1,67 [1,22; 2,11] p < 0,0001 Hedges'g: 0,44 [0,32; 0,56]
MQoLQ, Domäne Energie/Vitalität, 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	14,78 (0,18)	12,89 (0,20)	LSMD: 1,89 [1,64; 2,14] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,3459 Hedges'g: 0,64 [0,55; 0,73]
1. Attacke	14,92 (0,23)	12,79 (0,23)	LSMD: 2,13 [1,68; 2,58] p < 0,0001 Hedges'g: 0,55 [0,43; 0,67]
MQoLQ, Domäne Gefühle/Bedenken, 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	14,17 (0,17)	12,16 (0,19)	LSMD: 2,01 [1,78; 2,24] p < 0,0001

Endpunkt	Atogepant n/N (%) bzw. LSM (SE)	Placebo n/N (%) bzw. LSM (SE)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
			Interaktion: p = 0,4506 Hedges'g: 0,72 [0,64; 0,81]
1. Attacke	14,28 (0,21)	11,97 (0,21)	LSMD: 2,31 [1,90; 2,72] p < 0,0001 Hedges'g: 0,66 [0,54; 0,78]
MQoLQ, Domäne Migränesymptomatik, 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation			
Alle Attacken	14,79 (0,16)	13,18 (0,18)	LSMD: 1,60 [1,38; 1,83] p < 0,0001 Interaktion: p = 0,4297 Hedges'g: 0,59 [0,51; 0,68]
1. Attacke	14,97 (0,20)	13,04 (0,20)	LSMD: 1,93 [1,53; 2,32] p < 0,0001 Hedges'g: 0,58 [0,46; 0,70]
Die Analyse der binären Endpunkte erfolgte im ersten Schritt mittels GLMM mit Logit-Link; RR und 95 %-KI wurden aus den OR rücktransformiert (Delta-Methode); p-Werte beziehen sich auf die OR, da das Modell keinen eigenständigen Hypothesentest für RR vorsieht. Die Analyse stetiger Endpunkte erfolgte mit Hilfe von MMRM. Fehlende Werte wurden bei binären Endpunkten als Non-Responder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden fehlende Werte im Rahmen der MMRM gehandelt. Details zur Modellierung und zum Umgang mit fehlenden Werten befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2. n/N (%) bezieht sich auf binäre Endpunkte. LSM (SE) bezieht sich auf stetige Endpunkte. Der aus dem Model abgeleitete Interaktions-p-Wert bezieht sich auf die Interaktion zwischen Behandlung und Attacke und korrespondiert zum OR. Ein RR > 1 weist auf einen Vorteil für Atogepant hin, eine LSMD > 0 weist auf einen Vorteil für Atogepant hin. a: Die Fähigkeit zur Normalfunktion entspricht einem FDS-Score von 0 (keine funktionelle Einschränkung). DB: Doppelblind (Double Blind); FDS: Functional Disability Scale; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell (Generalized Linear Mixed Model); Interaktion: Interaktionstest Behandlung x Attacke; KI: Konfidenzintervall; LSM: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (Least Square Mean); LSMD: Differenz der Kleinste-Quadrat Mittelwerte (Least Square Mean Difference); mITT1: modifizierte Intention To Treat Population der DB-Phase (modified Intention To Treat 1); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MQoLQ: Migraine Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit einer qualifizierenden Attacke (für eine spezifische Migräneattacke), Patienten, die multiple Studienmedikationen einnahmen, wurden mehrfach gezählt (für alle Attacken); OR: Odds Ratio; p: p-Wert; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler (Standard Error) Quelle: [22]			

4.4.2.5.9.2.1 Rücklaufquoten der PRO zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie ECLIPSE

Die Rücklaufquoten der PRO-Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FDS, MQoLQ) lagen in der mITT1-Population der DB-Phase deutlich über 70 % und sind zwischen den Studienarmen und Attacken vergleichbar (Vgl. Anhang 4-G). Verzerrungen aufgrund unzureichender oder asymmetrischer Rückläufe sind damit minimiert.

4.4.2.5.9.2.2 Funktionelle Einschränkung (Functional Disability Scale, FDS)

In der Studie ECLIPSE wiesen deutlich mehr Patienten keine funktionelle Einschränkung (FDS = 0) unter Atogepant auf als unter Placebo. Bereits nach 2 Stunden zeigte sich in allen vier beobachteten Attacken sowie über alle Attacken hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant in Bezug auf die Fähigkeit zur Normalfunktion gemäß FDS (1. Attacke: RR 1,36; 95 %-KI [1,15; 1,57]; p-Wert < 0,0001, Alle Attacken: RR 1,57; 95 %-KI [1,40; 1,73]; p-Wert < 0,0001), mit deutlich erhöhten Response-Raten im Atogepant-Arm (Attacke 1: 48,0 % vs. 40,1 %; Alle Attacken: 49,2 % vs. 37,0 %) (Vgl. Tabelle 4-36). In der Gesamtschau aller Attacken spricht dies für eine frühe Überlegenheit von Atogepant mit einer 1,6-fach höheren Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo keine funktionelle Einschränkung zu erleben.

Die vorteilhaften Effekte in der Fähigkeit zur Normalfunktion gemäß FDS blieben auch 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation gemäß RR statistisch signifikant (Vgl. Tabelle 4-36, Anhang 4-G).

Auch in den Analysen zur Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FDS-Scores und in den metrischen Analysen zur Veränderung des FDS-Scores über die Zeit konnten ausgeprägte Vorteile zugunsten von Atogepant gezeigt werden (Vgl. Anhang 4-G).

Für die Analysen zur funktionellen Einschränkung gemäß FDS lagen überwiegend keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-36, Anhang 4-G).

In Anhang 4-G sind die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 sowie die Ergebnisse der Analysen zum Anteil der Patienten, die 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation einen FDS-Score von 0 (keine funktionelle Einschränkung) erreichen hinterlegt. Ergänzend werden außerdem Analysen zum Verbesserung um ≥ 1 Punkt (entspricht 15 % der Skalenspannweite) des FDS-Scores 2, 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation und metrische Analysen zur Veränderung des FDS-Scores über die Zeit innerhalb von 2, 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation dargestellt.

4.4.2.5.9.2.3 Migraine Quality of Life Questionnaire (MQoLQ)

In der Studie ECLIPSE zeigte sich 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation über alle fünf MQoLQ-Domänen eine relevante Überlegenheit der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Bezogen auf die Spannweite der MQoLQ-Domänen von 3 bis 21 Punkten, spiegeln der höhere Werte eine bessere Lebensqualität bezogen auf die jeweilige Domäne wider.

Für die Domäne Arbeitsfähigkeit ergab sich in der Analyse des MQoLQ 24 Stunden nach Einnahme für alle Attacken ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant, mit einer klinisch relevanten LS-Mittelwertdifferenz von 1,45 Punkten (95 %-KI [1,21; 1,69], Hedges' g: 0,51 [0,42; 0,59]; p-Wert < 0,0001) (Vgl. Tabelle 4-36). Die LS-Mittelwerte betrugen 14,5 (Standardfehler [Standard Error, SE]: 0,17) unter Atogepant und 13,1 (SE: 0,19)

unter Placebo (Vgl. Tabelle 4-36). Unter Atogepant ergab sich 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation eine bessere Arbeitsfähigkeit im Vergleich zu Placebo.

Für die Domäne Soziale Funktionsfähigkeit ergab sich in der Analyse des MQoLQ 24 Stunden nach Einnahme für alle Attacken ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant, mit einer klinisch relevanten LS-Mittelwertdifferenz von 1,6 Punkten (95 %-KI [1,37; 1,86], Hedges' g: 0,55 [0,46; 0,63]; p-Wert < 0,0001) (Vgl. Tabelle 4-36). Die LS-Mittelwerte betrugen 15,0 (SE: 0,18) unter Atogepant und 13,3 (SE: 0,20) unter Placebo (Vgl. Tabelle 4-36). Unter Atogepant ergab sich 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation eine bessere Soziale Funktionsfähigkeit im Vergleich zu Placebo.

Für die Domäne Energie und Vitalität ergab sich in der Analyse des MQoLQ 24 Stunden nach Einnahme für alle Attacken ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant, mit einer klinisch relevanten LS-Mittelwertdifferenz von 1,9 Punkten (95 %-KI [1,64; 2,14], Hedges' g: 0,64 [0,55; 0,73]; p-Wert < 0,0001) (Vgl. Tabelle 4-36). Die LS-Mittelwerte betrugen 14,8 (SE: 0,18) unter Atogepant und 12,9 (SE: 0,20) unter Placebo (Vgl. Tabelle 4-36). Unter Atogepant ergab sich 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation eine höhere Energie und Vitalität im Vergleich zu Placebo.

Für die Domäne Migränesymptomatik ergab sich in der Analyse des MQoLQ 24 Stunden nach Einnahme für alle Attacken ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant, mit einer klinisch relevanten LS-Mittelwertdifferenz von 1,6 Punkten (95 %-KI [1,38; 1,83], Hedges' g: 0,59 [0,51; 0,68]; p-Wert < 0,0001) (Vgl. Tabelle 4-36). Die LS-Mittelwerte betrugen 14,8 (SE: 0,16) unter Atogepant und 13,2 (SE: 0,18) unter Placebo (Vgl. Tabelle 4-36). Unter Atogepant ergab sich 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation eine weniger ausgeprägte Migränesymptomatik im Vergleich zu Placebo.

Für die Domäne Gefühle und Bedenken ergab sich in der Analyse des MQoLQ 24 Stunden nach Einnahme für alle Attacken ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Atogepant, mit einer klinisch relevanten LS-Mittelwertdifferenz von 2,0 Punkten (95 %-KI [1,78; 2,24], Hedges' g: 0,72 [0,64; 0,81]; p-Wert < 0,0001) (Vgl. Tabelle 4-36). Die LS-Mittelwerte betrugen 14,2 (SE: 0,17) unter Atogepant und 12,2 (SE: 0,19) unter Placebo (Vgl. Tabelle 4-36). Unter Atogepant ergab sich 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation eine geringere Ausprägung von belastenden Gefühlen und Bedanken im Vergleich zu Placebo.

Für die Analysen zur Migräne-spezifischen Lebensqualität gemäß MQoLQ lagen keine statistisch signifikanten Interaktionen vor (Vgl. Tabelle 4-36).

Die Ergebnisse der Attacken 2, 3 und 4 befinden sich in Anhang 4-G.

4.4.2.5.9.3 Verträglichkeit

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Verträglichkeitsendpunkte der Studie ECLIPSE (SAS1-Population)

Endpunkt	Atogepant n/N (%)	Placebo n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrades, die die Definition einer TEAE erfüllen			
Alle Attacken	326/1.195 (27,3)	134/1.177 (11,4)	RR: 1,22 [0,97; 1,47] p = 0,0605 Interaktion: p = 0,3381
1. Attacke	76/607 (12,5)	84/624 (13,5)	RR: 0,97 [0,69; 1,24] p = 0,8101
2. Attacke	113/980 (11,5)	14/194 (7,2)	RR: 1,66 [0,79; 2,53] p = 0,0547
3. Attacke	103/922 (11,2)	15/187 (8,0)	RR: 1,28 [0,67; 1,89] p = 0,2983
4. Attacke	117/869 (13,5)	21/173 (12,1)	RR: 1,08 [0,63; 1,53] p = 0,7115
Gesamtrate der schweren UE, die die Definition einer TEAE erfüllen			
Alle Attacken	3/1.195 (0,3)	1/1.177 (0,1)	n.b.
1. Attacke	0/607 (0,0)	1/624 (0,2)	RR: 0,51 [-0,72; 1,75] p = 0,5866
2. Attacke	1/980 (0,1)	0/194 (0,0)	RR: 0,40 [-0,56; 1,36] p = 0,4536
3. Attacke	1/922 (0,1)	0/187 (0,0)	RR: 0,41 [-0,57; 1,39] p = 0,4658
4. Attacke	1/869 (0,1)	0/173 (0,0)	RR: 0,40 [-0,56; 1,37] p = 0,4569
Gesamtrate der SUE, die die Definition einer TEAE erfüllen			
Alle Attacken	6/1.195 (0,5)	1/1.177 (0,1)	n.b.
1. Attacke	0/607 (0,0)	1/624 (0,2)	RR: 0,51 [-0,72; 1,75] p = 0,5866
2. Attacke	2/980 (0,2)	0/194 (0,0)	RR: 0,60 [-0,76; 1,95] p = 0,6571
3. Attacke	2/922 (0,2)	0/187 (0,0)	RR: 0,61 [-0,77; 2,00] p = 0,6725
4. Attacke	2/869 (0,2)	0/173 (0,0)	RR: 0,60 [-0,76; 1,97] p = 0,6612
Gesamtrate der UE, die die Definition einer TEAE erfüllen und die zum Therapieabbruch führen			
Alle Attacken	7/1.195 (0,6)	2/1.177 (0,2)	RR: 1,20 [-0,13; 2,53] p = 0,7533 Interaktion: p = 0,2118

Endpunkt	Atogepant n/N (%)	Placebo n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
1. Attacke	1/607 (0,2)	1/624 (0,2)	RR: 0,28 [-0,32; 0,89] p = 0,2498
2. Attacke	2/980 (0,2)	1/194 (0,5)	RR: 0,24 [-0,12; 0,60] p = 0,0603
3. Attacke	1/922 (0,1)	0/187 (0,0)	RR: 5,35 [-15,75; 26,44] p = 0,4043
4. Attacke	3/869 (0,3)	0/173 (0,0)	RR: 5,59 [-9,40; 20,58] p = 0,2072

Da über alle Attacken hinweg die Effektschätzer teilweise nicht berechenbar waren (z. B. wegen Konvergenzproblemen des GLMM), werden zur Transparenz die Ergebnisse aller einzelnen Attacken dargestellt.

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte im ersten Schritt mittels GLMM mit Logit-Link; RR und 95 %-KI wurden aus den OR rücktransformiert (Delta-Methode); p-Werte beziehen sich auf die OR, da das Modell keinen eigenständigen Hypothesentest für RR vorsieht. Details zur Modellierung befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Der aus dem Model abgeleitete Interaktions-p-Wert bezieht sich auf die Interaktion zwischen Behandlung und Attacke und korrespondiert zum OR.

Ein RR < 1 weist auf einen Vorteil für Atogepant hin.

DB: Double Blind; Interaktion: Interaktionstest Behandlung x Attacke; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell (Generalized Linear Mixed Model); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten, die für die jeweilige Attacke die Medikation erhalten haben (für eine spezifische Migräneattacke), Patienten, die mindestens einmal eine Studienmedikation erhalten haben (für alle Attacken); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; p: p-Wert; RR: Relatives Risiko; SAS1: Sicherheitspopulation der DB-Phase (Safety Analysis Set 1); SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TEAE: Therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [22]

Über den gesamten DB-Beobachtungszeitraum zeigten sich in der Studie ECLIPSE vergleichbare Verträglichkeitsprofile unter Atogepant und Placebo. Die Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrades, die die Definition eine TEAE erfüllen, lagen über alle Attacken hinweg im niedrigen bis moderaten Bereich. Zwischen den Studienarmen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Alle Attacken: RR: 1,22 [0,97; 1,47]; p-Wert = 0,0605). Es gab außerdem keine Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den Attacken (Interaktions-p-Wert = 0,3381).

SUE und schwere UE, die die Definition eine TEAE erfüllen, traten selten auf (Alle Attacken: schwere UE: 0,3 % unter Atogepant vs. 0,1 % unter Placebo; SUE: 0,5 % unter Atogepant vs. 0,1 % unter Placebo). Aufgrund der äußerst niedrigen Ereignisraten führten die Analysen über alle Attacken geprüften Modellansätze, die eine Berücksichtigung der intraindividuellen Korrelation wiederholter Attacken vorsehen, zu instabilen Parameterschätzungen beziehungsweise fehlender Konvergenz. Entsprechend konnte kein belastbarer Gesamtschätzer über alle Attacken bestimmt werden. Unter keiner der vier Attacken zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf das Auftreten von SUE und schwere UE (jeweils p-Werte > 0,4). Es traten ebenso sehr wenige UE, die die Definition eine TEAE erfüllen und die zum Therapieabbruch führten auf (Alle Attacken: 0,6 % unter Atogepant vs. 0,2 % unter Placebo; Interaktions-p-Wert = 0,2118). Unter Atogepant

bestand kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für UE, die zu Therapieabbrüchen führen (Alle Attacken: p-Wert = 0,7533). Todesfälle traten nicht auf (Vgl. Anhang 4-G).

Insgesamt zeigte sich in allen beobachteten Migräneattacken eine hohe Verträglichkeit und Sicherheit von Atogepant in der Studie ECLIPSE, die auf dem Niveau von Placebo liegt. Es ergaben sich keine Signale für erhöhte Risiken durch die Einnahme von Atogepant.

Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von PTs, die der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind befindet sich im Anhang 4-G. Die Analyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalysen (Vgl. Anhang 4-G).

4.4.2.5.10 Gesamtschau

Atogepant (Aquipta®) ist zur Akutbehandlung von Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen zugelassen [1]. Atogepant ist ein oral wirksamer, kompetitiver Antagonist des CGRP-Rezeptors und gehört zu den Gepanten der zweiten Generation.

Migräne ist aus Sicht von Patienten eine erheblich belastende chronische Erkrankung, deren Krankheitsbelastung über die akuten Kopfschmerzphasen hinausgeht und den Alltag der Betroffenen dauerhaft prägt [5]. Die Akutbehandlung von Migräne erfolgt gemäß Leitlinie in drei Therapiestufen. In der ersten Therapiestufe erhalten Patienten NSAR, in der zweiten Therapiestufe werden Triptane eingesetzt. In der dritten Therapiestufe befinden sich Patienten, für die Triptane nicht geeignet sind. Trotz leitlinienbasierter stufenweiser Therapie bestehen für diese Patienten weiterhin relevante Versorgungslücken, da diese Patienten unter Triptanen keine wirksame und anhaltende Symptomkontrolle erreichen oder Triptane aufgrund unzureichender Wirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können (Triptan-ungeeignete Patienten) [6–19]. Die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten sind limitiert und es besteht kein einheitlich etablierter Therapiestandard. Daraus ergibt sich ein klarer medizinischer Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen zur Akutbehandlung der Migräne, die wirksam, zuverlässig und anhaltend einen Behandlungserfolg bei gleichzeitig günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ermöglichen. Vor diesem Hintergrund bietet Atogepant Patienten mit Migräne eine zusätzliche Akuttherapieoption und erweitert damit das bislang limitierte Therapiespektrum.

Zur Beurteilung des klinischen Werts von Atogepant bildet die Studie ECLIPSE mit ihrem Studiendesign eine ethisch vertretbare, methodisch robuste und praxisnahe Evidenzbasis. Sie ermöglicht die Erfassung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Atogepant sowie die Beurteilung der Effekte über eine einzelne Attacke hinaus [20].

In der Studie ECLIPSE zeigte sich bereits 2 Stunden nach Einnahme eine ausgeprägte Überlegenheit von Atogepant gegenüber Placebo in den zentralen, patientenrelevanten Endpunkten Kopfschmerzfreiheit und Schmerzlinderung, begleitet von Vorteilen in der Symptomkontrolle durch ein rasches Abklingen typischer Migräne-Begleitsymptome wie Photophobie, Phonophobie und Übelkeit. Die Wirksamkeitsvorteile in Kopfschmerzfreiheit und Schmerzlinderung traten in einer Attacke innerhalb von 2 Stunden ein, blieben von 2 bis 24 bzw. 48 Stunden nach der Einnahme von Atogepant anhaltend bestehen und wiederholten

sich bei der Untersuchung mehrerer Migräneattacken. Darüber hinaus reduzierte Atogepant den Bedarf an Rescue-Medikation und trägt so zu einer relevanten Entlastung der Patienten bei. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Einnahme von Triptanen und NSAR als Rescue-Medikationen zur Entwicklung MOH beitragen kann, was die Relevanz dieses Endpunkts über den unmittelbaren Behandlungserfolg hinaus weiter unterstreicht. Atogepant ermöglicht somit eine wirksame und langanhaltende Symptomkontrolle in der Akutbehandlung von Migräneattacken [21, 22].

Die patientenberichteten Endpunkte der Studie ECLIPSE bestätigten die Relevanz der Wirkung von Atogepant in der Akutbehandlung von Migräne. Bereits nach 2 Stunden berichteten unter Atogepant signifikant mehr Patienten über eine klinisch relevante Veränderung des Migränezustands unter Therapie. Zugleich zeigte sich unter Atogepant eine Erholung der funktionellen Beeinträchtigung und der kognitiven Funktionsfähigkeit. Somit waren Patienten unter Atogepant früher wieder fähig, klar zu denken und ihre Funktion in Alltag und Arbeit wiederzuerlangen. Schließlich zeigte die Studie ECLIPSE unter Behandlung mit Atogepant eine patientenrelevante Verbesserung sowohl des allgemeinen Gesundheitszustands als auch der migränespezifischen Lebensqualität [21, 22].

Zusammenfassend adressiert Atogepant damit nicht nur den Kopfschmerz, sondern auch die Begleitsymptome, funktionellen Einschränkungen, das klare Denkvermögen und die Lebensqualität. Die positiven Effekte lassen sich zuverlässig in mehreren Migräneattacken nachweisen [21, 22].

Insgesamt zeigte sich in allen beobachteten Migräneattacken eine hohe Verträglichkeit und Sicherheit von Atogepant in der Studie ECLIPSE, die auf dem Niveau von Placebo liegt. Es ergaben sich keine Signale für erhöhte Risiken durch die Einnahme von Atogepant. Die im Dossier dargestellten Daten der DB-Phase der Studie ECLIPSE zeigten selten schwere und schwerwiegende UE sowie sehr wenige Therapieabbrüche bedingt durch UE [21, 22]. Darüber hinaus ist die langfristige Verträglichkeit von Atogepant durch Erfahrungen aus der täglichen Anwendung zur Migräne-Prophylaxe gestützt, unter der sich auch über 12 Wochen hinweg keine Hinweise auf relevante Sicherheitssignale im Verträglichkeitsprofil ergaben [12, 13].

Zusammenfassend zeigte die Studie ECLIPSE, dass Atogepant in der Akutbehandlung der Migräne einen klinisch relevanten Nutzen bei einem zugleich langanhaltenden, günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bietet. Dies kann für Patienten mit Migräne eine spürbare Entlastung im Alltag bedeuten, insbesondere im Sinne einer besseren Planbarkeit des täglichen Lebens, der Wiederaufnahme beruflicher und sozialer Aktivitäten sowie die Reduktion krankheitsbedingter funktioneller Einschränkungen, die sich typischerweise in eingeschränkter Konzentrations- und Leistungsfähigkeit, reduzierter Produktivität, der Notwendigkeit von Rückzug oder Ruhe sowie in krankheitsbedingten Fehlzeiten äußern können. Daher kann Atogepant bei Migränekpatienten zu einem klinisch relevanten Zugewinn an Autonomie, Kontrolle und Vertrauen in die eigene Leistungsfähigkeit sowie die Fähigkeit, klar zu denken, führen. Dies sind zentrale Aspekte für Patienten mit einer Erkrankung, die den Alltag häufig dauerhaft prägt und die Teilhabe am sozialen, beruflichen und privaten Leben stark einschränkt. Damit unterstützt Atogepant Patienten dabei, die durch Migräne

eingeschränkte Alltagsfunktion wiederherzustellen und kann so einen bedeutsamen Beitrag dazu leisten, Betroffenen wieder eine vollwertige Teilhabe am alltäglichen Leben zu ermöglichen.

Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) der Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom TT.MM.2026 nachgewiesen. Da die Studie ECLIPSE im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aus formellen Gründen nicht berücksichtigt werden kann, ist eine Ableitung eines Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der ZVT nicht möglich. Die medizinische Einordnung der Versorgungsrelevanz von Atogepant ist dennoch wesentlich. Atogepant zeichnet sich insbesondere durch die in mehreren Attacken nachgewiesene, langanhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit aus und stellt damit eine wertvolle Therapiealternative dar. Für Patienten, für die keine krankheitsspezifische Standardtherapie zur Akutbehandlung verfügbar ist (Triptan-ungeeignete Patienten), besitzt Atogepant einen besonderen klinischen Wert. Damit adressiert Atogepant den hohen therapeutischen Bedarf bisher unzureichend versorgter Migränapatienten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Aquipta® 10 mg/-60 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 05.2026.* 2026.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-249, Data on file*. 2025.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Lasmiditan (Migräne) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung* [online]. 2023 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6594/2023-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lasmiditan_D-932.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Rimegepant (Migräne, Akutbehandlung) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung* [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8792/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Rimegepant_D-1201.pdf.
5. Nichols VP, Ellard DR, Griffiths FE, et al. *The lived experience of chronic headache: a systematic review and synthesis of the qualitative literature*. BMJ Open. 2017; 7 (12): e019929. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019929>.
6. Diener H-C, Förderreuther S, Kropp P, Reuter U. *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne; S1-Leitlinie. DGN und DMKG* [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: www.dgn.org/leitlinien.
7. Zentiva Pharma GmbH. *NARATRIPTAN ADGC bei Migräne 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation*. Stand: 02.2023. 2023.
8. Hormosan Pharma GmbH. *TEMPIL® 6 mg/0,5 ml Injektionslösung; Fachinformation*. Stand: 09.2025. 2025.
9. Hormosan Pharma GmbH. *Eletrip-Hormosan 20/40 mg Filmtabletten; Fachinformation*. Stand: 03.2021. 2021.
10. Grünenthal GmbH. *AscoTop® Nasal 5 mg/Dosis Nasenspray Lösung; Fachinformation*. Stand: 06.2023. 2023.
11. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. *Imigran Nasal mite 10 mg Imigran Nasal 20 mg; Fachinformation*. Stand: 08.2025. 2025.
12. BERLIN-CHEMIE AG. *Allegro® 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation*. Stand: 06.2021. 2021.
13. Almirall S.A. *Almogran 12,5 mg Filmtablette; Fachinformation*. Stand: 10.2020. 2020.
14. 1A Pharma GmbH. *Sumatriptan - 1 A Pharma® 50 mg 100 mg Tabletten; Fachinformation*. Stand: 08.2025. 2025.
15. 1A Pharma GmbH. *Rizatriptan lingual - 1 A Pharma® Schmelztabletten; Fachinformation*. Stand: 05.2024. 2024.
16. 1A Pharma GmbH. *Zolmitriptan - 1 A Pharma® Filmtabletten; Fachinformation*. Stand: 02.2022. 2022.
17. Gendolla A, Rauer N, Kraemer S, et al. *Epidemiology, Demographics, Triptan Contraindications, and Prescription Patterns of Patients with Migraine: A German Claims Database Study*. Neurol Ther. 2022; 11 (1): 167–83. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00304-w>.
18. Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C, et al. *Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*. Headache. 2015; 55 Suppl 4 : 221–35. <https://doi.org/10.1111/head.12601>.

19. Sacco S, Pistoia F, Degan D, Carolei A. *Conventional vascular risk factors: their role in the association between migraine and cardiovascular diseases*. Cephalalgia. 2015; 35 (2): 146–64. <https://doi.org/10.1177/0333102414559551>.
20. AbbVie Inc. (AbbVie). *Studienprotokoll zur Studie M24-305 (ECLIPSE), Data on file*. 2025.
21. AbbVie Inc. (AbbVie). *Interims Studienbericht zur Studie M24-305 (ECLIPSE), Data on file*. 2025.
22. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Zusatzanalysen zur Studie M24-305 (ECLIPSE), Data on file*. 2026.
23. Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, et al. *Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial*. Headache. 2023; 63 (1): 79–88. <https://doi.org/10.1111/head.14439>.
24. Ashina S, Ashina M, Holle-Lee D, et al. *Long-term safety, efficacy and functional outcomes of atogepant for the preventive treatment of migraine*. Cephalalgia. 2025; 45 (8): 3331024251365206. <https://doi.org/10.1177/03331024251365206>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
26. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition*. Cephalalgia. 2019; 39 (6): 687–710. <https://doi.org/10.1177/0333102419828967>.
27. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. *European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure*. J Headache Pain. 2022; 23 (1): 133. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01502-z>.
28. U.S. Department of Health & Human Services, Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. *Migraine: Developing Drugs for Acute Treatment—Guidance for Industry* [online]. 2018 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2018/02/16/2018-03224/migraine-developing-drugs-for-acute-treatment-guidance-for-industry>.
29. Smelt AFH, Louter MA, Kies DA, et al. *What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study*. PLoS One. 2014; 9 (6): e98933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098933>.
30. European Medicines Agency (EMA). *Clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain - Scientific guideline; EMA/CHMP/970057/2011* [online]. 2017 [Zugriff: 02.04.2026]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-scientific-guideline>.
31. Houts CR, McGinley JS, Nishida TK, et al. *Systematic review of outcomes and endpoints in acute migraine clinical trials*. Headache. 2021; 61 (2): 263–75. <https://doi.org/10.1111/head.14067>.
32. Raggi A, Leonardi M, Bussone G, D'Amico D. *A 3-month analysis of disability, quality of life, and disease course in patients with migraine*. Headache. 2013; 53 (2): 297–309. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02279.x>.

33. European Medicines Agency (EMA). *Clinical investigation of medicinal products for treatment of migraine - Scientific guideline* [online]. 2007 [Zugriff: 02.04.2026]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-migraine-scientific-guideline>.
34. Dodick DW, Tepper SJ, Friedman DI, et al. *Use of Most Bothersome Symptom as a Coprimary Endpoint in Migraine Clinical Trials: A Post-Hoc Analysis of the Pivotal ZOTRIP Randomized, Controlled Trial*. Headache. 2018; 58 (7): 986–92. <https://doi.org/10.1111/head.13327>.
35. Lipton RB, Baygani SK, Tepper SJ, et al. *A close association of freedom from pain, migraine-related functional disability, and other outcomes: results of a post hoc analysis of randomized lasmiditan studies SAMURAI and SPARTAN*. J Headache Pain. 2021; 22 (1): 101. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01303-w>.
36. Kim SJ, Lee HJ, Lee SH, et al. *Most bothersome symptom in migraine and probable migraine: A population-based study*. PLoS One. 2023; 18 (11): e0289729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289729>.
37. Kikui S, Daisuke D, Miyahara J, et al. *Effectiveness of fremanezumab treatment in patients with migraine headache*. Pain Med. 2024; 25 (11): 664–70. <https://doi.org/10.1093/pm/pnae050>.
38. Friedman DI, Cohen JM. *Fremanezumab: a disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine*. Emerg Top Life Sci. 2020; 4 (2): 179–90. <https://doi.org/10.1042/ETLS20200018>.
39. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. *ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine*. Cephalalgia. 2018; 38 (6): 1026–37. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>.
40. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. *Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine*. Brain. 2019; 142 (7): 1894–904. <https://doi.org/10.1093/brain/awz134>.
41. Tepper SJ, Pavlovic JM, Yu S, et al. *Efficacy and safety of rimegepant 75 mg for acute treatment of migraine: a pooled analysis of four randomized, placebo-controlled trials*. Postgrad Med. 2025; 137 (6): 503–13. <https://doi.org/10.1080/00325481.2025.2518043>.
42. Diener H-C, Kropp P. *Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH); S1-Leitlinie. DGN und DMKG* [online]. 2022 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: www.dgn.org/leitlinien.
43. Ferguson L, Scheman J. *Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program*. The Journal of Pain. 2009; 10 (4): S73. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.01.258>.
44. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. *Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations*. The Journal of Pain. 2008; 9 (2): 105–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.005>.
45. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al. *Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan-a randomised proof-of-concept trial*. Cephalalgia. 2010; 30 (10): 1170–8. <https://doi.org/10.1177/0333102410375512>.

46. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al. *Selective serotonin 1F (5-HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial*. Lancet. 2001; 358 (9289): 1230–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06347-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06347-4).
47. Pascual J, Vega P, Diener HC, et al. *Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine*. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. Cephalalgia. 2000; 20 (5): 455–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00069.x>.
48. Cady RK, Dexter J, Sargent JD, et al. *Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine*. Neurology. 1993; 43 (7): 1363–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.7.1363>.
49. Ashina M, Reuter U, Smith T, et al. *Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study*. Cephalalgia. 2021; 41 (3): 294–304. <https://doi.org/10.1177/0333102421989232>.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre)* [online]. 2020 [Zugriff: 02.04.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/546/>.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz)* [online]. 2021 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/734/>.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Bericht [A15-13] Ruxolitinib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Dossierbewertung)* [online]. 2015 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a15-13_ruxolitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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* [online]. 2019 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.
54. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV; zuletzt geändert durch Art 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75* [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
55. EuroQol Research Foundation. *User Guide. EQ-5D-5L. How to apply, score, and present results from the EQ-5D-5L; Version 4.0 August 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 02.04.2026]. URL: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides/eq-5d-5l-userguide-2025-04/>.
56. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. *Validating the EQ-5D with time trade off for the German population*. Eur J Health Econ. 2005; 6 (2): 124–30. <https://doi.org/10.1007/s10198-004-0264-z>.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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* [online]. 2019 [Zugriff: 02.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe)* [online]. 2023 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf.
59. Cady RK, McAllister PJ, Spierings ELH, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of breath powered nasal delivery of sumatriptan powder (AVP-825) in the treatment of acute migraine (The TARGET Study)*. Headache. 2015; 55 (1): 88–100. <https://doi.org/10.1111/head.12472>.
60. Tepper SJ, Cady RK, Silberstein S, et al. *AVP-825 breath-powered intranasal delivery system containing 22 mg sumatriptan powder vs 100 mg oral sumatriptan in the acute treatment of migraines (The COMPASS study): a comparative randomized clinical trial across multiple attacks*. Headache. 2015; 55 (5): 621–35. <https://doi.org/10.1111/head.12583>.
61. Pfizer. *Randomized Trial in Adult Participants With Acute Migraines* [online]. 2023 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04571060?tab=researcher>.
62. University of Florence. *Ditan Acute tReatments: Effectiveness and Tolerability (DART) (DART)* [online]. 2026 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05903040>.
63. Hartmaier SL, Santanello NC, Epstein RS, Silberstein SD. *Development of a brief 24-hour migraine-specific quality of life questionnaire*. Headache. 1995; 35 (6): 320–9. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3506320.x>.
64. Speck RM, Collins EM, Lombard L, Ayer DW. *A Qualitative Study to Assess the Content Validity of the 24-Hour Migraine Quality of Life Questionnaire in Patients with Migraine*. Headache. 2020; 60 (9): 1982–94. <https://doi.org/10.1111/head.13915>.
65. Santanello NC, Hartmaier SL, Epstein RS, Silberstein SD. *Validation of a new quality of life questionnaire for acute migraine headache*. Headache. 1995; 35 (6): 330–7. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3506330.x>.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-081, Data on file*. 2023.
67. AbbVie Inc. (AbbVie). *Statistischer Analyseplan zur Studie M24-305 (ECLIPSE), Data on file*. 2025.
68. European Medicines Agency (EMA). *Guideline for good clinical practice E6(R2): Step 5* [online]. 2016 [Zugriff: 02.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5-revision-2_en.pdf.

69. International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *ICH Harmonised Tripartite Guideline: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A [Step 4 version]*; 1994 [online]. 1994 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
70. Battista S, Lazzaretti A, Coppola I, et al. *Living with migraine: A meta-synthesis of qualitative studies*. Front Psychol. 2023; 14 : 1129926. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1129926>.
71. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, et al. *Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study*. Headache. 2019; 59 (8): 1286–99. <https://doi.org/10.1111/head.13613>.
72. Doane MJ, Gupta S, Fang J, et al. *The Humanistic and Economic Burden of Migraine in Europe: A Cross-Sectional Survey in Five Countries*. Neurol Ther. 2020; 9 (2): 535–49. <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00196-2>.
73. Vo P, Paris N, Bilitou A, et al. *Burden of Migraine in Europe Using Self-Reported Digital Diary Data from the Migraine Buddy© Application*. Neurol Ther. 2018; 7 (2): 321–32. <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0113-0>.
74. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, et al. *My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed*. J Headache Pain. 2018; 19 (1): 115. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0946-z>.
75. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, et al. *Impact of Migraine on the Family: Perspectives of People With Migraine and Their Spouse/Domestic Partner in the CaMEO Study*. Mayo Clin Proc. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.013>.
76. Gibbs SN, Shah S, Deshpande CG, et al. *United States Patients' Perspective of Living With Migraine: Country-Specific Results From the Global "My Migraine Voice" Survey*. Headache. 2020; 60 (7): 1351–64. <https://doi.org/10.1111/head.13829>.
77. Klan T, Diezemann-Pröbldorf A, Guth A-L, et al. *Attackenangst bei Migräne: Diagnostik und Behandlung*. [Fear of migraine attacks: diagnosis and treatment]. Schmerz. 2023; 39 (3): 177–84. <https://doi.org/10.1007/s00482-023-00711-y>.
78. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. *Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine*. J Neurol. 2013; 260 (8): 1960–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6725-x>.
79. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, et al. *Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project*. J Headache Pain. 2016; 17 : 9. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0599-8>.
80. Ruscheweyh R, Gossrau G, Dresler T, et al. *Triptan non-response in specialized headache care: cross-sectional data from the DMKG Headache Registry*. J Headache Pain. 2023; 24 (1): 135. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01676-0>.
81. Sheftell FD, Feleppa M, Tepper SJ, et al. *Patterns of use of triptans and reasons for switching them in a tertiary care migraine population*. Headache. 2004; 44 (7): 661–8. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04124.x>.
82. Klein F. *Wenn Triptane nicht ausreichend wirken*. DNP. 2025; 26 (1): 11–2. <https://doi.org/10.1007/s15202-025-6393-1>.

83. Rissardo JP, Caprara ALF. *Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review*. Brain Sci. 2022. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121612>.
84. Argyriou AA, Mantovani E, Mitsikostas D-D, et al. *A systematic review with expert opinion on the role of gepants for the preventive and abortive treatment of migraine*. Expert Rev Neurother. 2022; 22 (6): 469–88. <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2091435>.
85. Rattanawong W, Rapoport A, Srikiatkachorn A. *Neurobiology of migraine progression*. Neurobiol Pain. 2022; 12 : 100094. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100094>.
86. Andrée C. *Migräne Therapie individuell abstimmen* [online]. 2022 [Zugriff: 02.04.2026]. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/therapie-individuell-abstimmen-133748/seite/3/?cHash=7984f6c68d3f9afce9992b74caf96144>.
87. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. *Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science*. Clin Transl Sci. 2024; 17 (1): e13707. <https://doi.org/10.1111/cts.13707>.
88. Schlachter L, Stodtmann S, Voelkner A, et al. *Population Pharmacokinetics of Atogepant for the Prevention of Migraine*. Clin Pharmacokinet. 2026; 65 (1): 149–64. <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01566-5>.
89. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia. 2018; 38 (1): 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
90. Boinpally R, Chen W, McGeeney D, Trugman JM. *Effects of CYP3A4 inhibition/induction and OATP inhibition on the pharmacokinetics of atogepant in healthy adults*. Pain Manag. 2023. <https://doi.org/10.2217/pmt-2023-0056>.
91. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. *Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Neurol. 2018; 17 (11): 954–76. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30322-3).
92. Vetvik KG, MacGregor EA. *Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine*. Lancet Neurol. 2017; 16 (1): 76–87. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9).
93. Dong L, Dong W, Jin Y, et al. *The Global Burden of Migraine: A 30-Year Trend Review and Future Projections by Age, Sex, Country, and Region*. Pain Ther. 2025; 14 (1): 297–315. <https://doi.org/10.1007/s40122-024-00690-7>.
94. Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, et al. *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. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01154-x>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2026	
Zeitsegment	April 14, 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Lefebvre [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	35.134
2	migrain*.mp.	53.967
3	1 or 2	54.019
4	Atogepant.mp.	189
5	Aquipta*.mp.	0
6	AGN-241689.mp.	5
7	MK-8031.mp.	3
8	Qulipta*.mp.	12
9	or/4-8	189
10	exp randomized controlled trial/	660.856
11	controlled clinical trial.pt.	95.741
12	(randomized or placebo or randomly).ab.	1.270.376
13	Clinical trials as topic.sh	207.314
14	Trial.ti.	364.693
15	or/10-14	1.769.950
16	exp animals/ not humans.sh.	5.445.568
17	15 not 16	1.633.937
18	3 AND 9 AND 17	72
19	remove duplicates from 18	72

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.04.2026	
Zeitsegment	February 2026	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp migraine/	3.970
2	migrain*.mp.	10.794
3	1 or 2	10.794
4	Atogepant.mp.	194
5	Aquipta*.mp.	0
6	AGN-241689.mp.	4
7	MK-8031.mp.	2
8	Qulipta*.mp.	1
9	or/4-8	194
10	3 AND 9	191
11	remove duplicates from 10	191

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	Aquipta OR Atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 OR Qulipta [Intervention/treatment] Migraine [Condition/disease]
Treffer	31

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	(Aquipta OR Atogepant OR AGN-241689 OR MK-8031 OR Qulipta) AND (Migraine*)
Treffer	3

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	Aquipta, Atogepant, AGN-241689, MK-8031, Qulipta [Contain any of these terms] Migraine* [Contain all of these terms]
Treffer	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EMA Clinical data
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/
Datum der Suche	15.04.2026
Suchstrategie	Atogepant [Active substance name / INN]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2018. *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.* Studiennummer des Sponsors: NCT02848326 / CGP-MD-01. Allergan. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02848326>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2021. *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).* Studiennummer des Sponsors: NCT03777059 / 3101-301-002. Allergan. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777059>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2021. *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.* Studiennummer des Sponsors: NCT03700320 / 3101-302-002. Allergan. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03700320>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2022. *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.* Studiennummer des Sponsors: NCT04818515 / 3101-106-002. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04818515>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 3, Multicenter, Open-Label 40-week Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of*

Migraine in Participants With Episodic Migraine. Studiennummer des Sponsors:

NCT03939312 / 3101-309-002. Allergan. Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03939312>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

6. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 3, Multicenter, Open-Label, 12-Week Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Chinese Participants With Chronic Migraine*. Studiennummer des Sponsors: NCT04829747 / 3101-311-002. Allergan. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04829747>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

7. ClinicalTrialsGOV 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)*. Studiennummer des Sponsors: NCT03855137 / 3101-303-002 / 2018-004337-32. Allergan. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

8. ClinicalTrialsGOV 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)*. Studiennummer des Sponsors: NCT04740827 / 3101-304-002 / 2019-003448-58. Allergan. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740827>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

9. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 3, Multicenter, Open-Label 156-Week Extension Study To Evaluate The Long-Term Safety And Tolerability Of Oral Atogepant For The Prevention Of Migraine In Participants With Chronic Or Episodic Migraine*. Studiennummer des Sponsors: NCT04686136 / 3101-312-002 / 2020-002470-27. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04686136>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

10. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 4, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of the Concomitant Use of Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine in Subjects Taking Atogepant for the Preventive Treatment of Episodic Migraine*. Studiennummer des Sponsors: NCT05264129 / M23-072. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05264129>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

11. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Prospective, Observational Diary Study to Evaluate the Real-World Effectiveness of the Acute Treatment of Migraine With Ubrogepant, When Used in Combination With Atogepant for Prevention*. Studiennummer des Sponsors: NCT05653986 / P23-495. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05653986>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A5.

12. ClinicalTrialsGOV 2024. *Atogepant in Real Life in Italy*. Studiennummer des Sponsors: NCT06136442 / IRCCS San Raffaele. IRCCS San Raffaele Roma. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136442>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
13. ClinicalTrialsGOV 2024. *Migraine Medication Effects on Urinary Symptoms*. Studiennummer des Sponsors: NCT06212661 / 23-1101. The Cleveland Clinic. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06212661>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A4.
14. ClinicalTrialsGOV 2026. *Prospective Observational Real-world Study of uBRogepant and Atogepant in Israel (COBRA)*. Studiennummer des Sponsors: NCT05827887 / P24-078. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827887>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
15. ClinicalTrialsGOV 2026. *Studio Osservazionale Sull'Efficacia, Sicurezza e tollerabilità di Atogepant in Pazienti Real Life Affetti da Emicrania in Italia (Studio STAR)*. Studiennummer des Sponsors: NCT06414044 / RICE_4. University of Florence. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06414044>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
16. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Comparative Effectiveness Study of Oral Medications Used for Migraine Prevention: The APT Comparison Study*. Studiennummer des Sponsors: NCT06972056 / 24-012753 / MI-2023C2-33021. Mayo Clinic. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06972056>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
17. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multicenter, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Atogepant in Pediatric Subjects 6 to 17 Years of Age With Migraine*. Studiennummer des Sponsors: NCT05707949 / M21-199 / 2022-501099-24-00. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05707949>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrialsGOV 2025. *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*. Studiennummer des Sponsors: NCT05861427 / M22-056. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05861427>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
19. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 3 Multicenter 24-Week Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Atogepant When Added to OnabotulinumtoxinA (BOTOX) for the Preventive Treatment of Chronic Migraine*. Studiennummer des Sponsors: NCT05216263 / M22-418. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05216263>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
20. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 3, Multicenter, 12-Week, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Atogepant for the Preventive Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age*.

Studiennummer des Sponsors: *NCT06810505 / M23-712 / 2024-513836-28*. AbbVie.
Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06810505>, abgerufen am:
15.04.2026.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 3, Multicenter, 12-Week, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Atogepant for the Preventive Treatment of Episodic Migraine in Pediatric Subjects 6-17 Years of Age*. Studiennummer des Sponsors: *NCT05711394 / M21-201 / 2022-501100-94-00*. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05711394>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2025. *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*. Studiennummer des Sponsors: *NCT04437433 / 3101-306-002*. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437433>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

23. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Preventive Treatment of Menstrual Migraine*. Studiennummer des Sponsors: *NCT06806293 / M24-859 / 2024-512946-41*. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06806293>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

24. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Prospective Observational Study of Atogepant Effectiveness in Routine Clinical Practice*. Studiennummer des Sponsors: *NCT06543914 / P24-880*. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06543914>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A5.

25. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Trial With Open-Label Safety Extension to Evaluate the Tolerability, Safety, and Efficacy of Atogepant Versus Topiramate in Subjects Requiring Preventive Treatment of Migraine (TEMPLE)*. Studiennummer des Sponsors: *NCT05748483 / M22-061 / 2022-501172-25-00*. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748483>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

26. ClinicalTrialsGOV 2025. *Italian Real-life Multicenter Observational Study on Efficacy, Tolerability, and Safety of Innovative Drugs (Monoclonal Antibodies, Gepants, Ditans, Sumatriptan-naproxen) for Preventive or Acute Migraine Treatment*. Studiennummer des Sponsors: *NCT07103694 / RP 22/02*. IRCCS San Raffaele Roma. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07103694>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A5.

27. ClinicalTrialsGOV 2025. *Neurophysiological and Biomolecular Effects of Atogepant in High Frequency Episodic Migraine (ATOM Project)*. Studiennummer des Sponsors: *NCT06882122 / ATOM*. IRCCS National Neurological Institute "C. Mondino" Foundation. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06882122>, abgerufen

am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

28. ClinicalTrialsGOV 2026. *Post-marketing Surveillance Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Atogepant for the Prevention of Migraine in Korean Adult Patients.*

Studiennummer des Sponsors: NCT06603558 / P24-480. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06603558>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

29. ClinicalTrialsGOV 2026. *Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multiple-Attack Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and the Consistency of Effect of Atogepant for the Acute Treatment of Migraine (ECLIPSE).* Studiennummer des Sponsors: NCT06241313 / M24-305 / 2023-506029-12-00. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06241313>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A3.

30. ClinicalTrialsGOV 2025. *The Ubrelvy and Qulipta Pregnancy Exposure Registry EMPRESS: An Observational, Prospective Study to Assess the Safety of Ubrelvy (Ubrogepant) and Qulipta (Atogepant) During Pregnancy.* Studiennummer des Sponsors: NCT05158894 / P22-392 / MED-EPI-NEU-0649. AbbVie. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05158894>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A1.

31. ClinicalTrialsGOV 2025. *Real-world Prospective Study on the Use of Anti-CGRP Drugs in Migraine.* Studiennummer des Sponsors: NCT07159750 / EOM(AG)008/2024(6234). Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07159750>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A5.

32. CTIS 2022. *A Multicenter, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Atogepant in Pediatric Subjects 6 to 17 years of age with Migraine.* Studiennummer des Sponsors: EUCT-2022-501099-24-00. Abbvie Deutschland GmbH and Co. KG. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501099-24-00>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A1.

33. CTIS 2022. *A Phase 3, Multicenter, 12-Week, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Atogepant for the Preventive Treatment of Episodic Migraine in Pediatric Subjects 6 to 17 years of age.* Studiennummer des Sponsors: EUCT-2022-501100-94-00. Abbvie Deutschland GmbH and Co. KG. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501100-94-00>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A1.

34. CTIS 2022. *A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Active Controlled Trial with Open-label Safety Extension to Evaluate the Tolerability, Safety, and Efficacy of Atogepant versus Topiramate in Subjects Requiring Preventive Treatment of Migraine (TEMPLE).* Studiennummer des Sponsors: EUCT-2022-501172-25-00. Abbvie Deutschland GmbH and Co. KG. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501172-25-00>, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

35. CTIS 2023. *A Phase 3, Multicenter, Open-Label 156-Week Extension Study To Evaluate The Long-Term Safety And Tolerability Of Oral Atogepant For The Prevention Of Migraine In Participants With Chronic Or Episodic Migraine*. Studiennummer des Sponsors: EUCT-2023-507096-21-00. Abbvie Deutschland GmbH and Co. KG. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507096-21-00>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
36. CTIS 2023. *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Attack Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and the Consistency of Effect of Atogepant for the Acute Treatment of Migraine (ECLIPSE)*. Studiennummer des Sponsors: EUCT-2023-506029-12-00. Abbvie Deutschland GmbH and Co. KG. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506029-12-00>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
37. CTIS 2024. *A Phase 3, Multicenter, 12-Week, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Atogepant for the Preventive Treatment of Chronic Migraine in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age*. Studiennummer des Sponsors: EUCT-2024-513836-28-00. Abbvie Deutschland GmbH and Co. KG. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513836-28-00>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
38. CTIS 2024. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Preventive Treatment of Menstrual Migraine*. Studiennummer des Sponsors: EUCT-2024-512946-41-00. Abbvie Deutschland GmbH and Co. KG. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512946-41-00>, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
39. EU-CTR 2018. *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 (PR(...))*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004337-32 / 3101-303-002. Allergan Limited. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004337-32, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
40. EU-CTR 2019. *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 Pa(...)*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003448-58 / 3101-304-002. Abbvie Deutschland GmbH and Co. KG. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003448-58, abgerufen am: 15.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
41. EU-CTR 2020. *A PHASE 3, MULTICENTER, OPEN-LABEL 52-WEEK EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF ORAL*

*ATOGEPA**NT FOR THE PREVENTION OF MIGRAINE IN PARTICIPANTS WITH CHRONIC OR EPISODI(...)*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002470-27 / 3101-312-002. Allergan Limited. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002470-27, abgerufen am: 15.04.2026.

Ausschlussgrund: A2.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-39 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-39 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nicht zutreffend.
Methoden		
3	Studiendesign	Nicht zutreffend.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht zutreffend.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend.
4	Probanden/Patienten	Nicht zutreffend.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Nicht zutreffend.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nicht zutreffend.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Nicht zutreffend.
6	Zielkriterien	Nicht zutreffend.
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Nicht zutreffend.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	Nicht zutreffend.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	Nicht zutreffend.
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	Nicht zutreffend.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Nicht zutreffend.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Nicht zutreffend.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend.
14	Aufnahme/Rekrutierung	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht zutreffend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-40 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Nicht zutreffend.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nicht zutreffend.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
