

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atogepant (AQUIPTA®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) (AMNOG-Population B)	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CM	Chronische Migräne
EM	Episodische Migräne
EQ-5D VAS	EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIT-6	Headache Impact Test-6
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Least Squares Minimum Distance
mAB	Monoklonaler Antikörper
MSQoL	Migraine-Specific Quality of Life
MSQoL v2.1	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen am Rhein

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Atogepant
Handelsname:	Aquipta®
ATC-Code:	N02CD07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45016
Pharmazentralnummer (PZN)	19440747 (Wirkstärke: 10 mg) 19440753 (Wirkstärke: 60 mg)
ICD-10-GM-Code	G43.- Migräne G43.0 Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne] G43.1 Migräne mit Aura [Klassische Migräne] G43.2 Status migraenosus G43.3 Komplizierte Migräne G43.8 Sonstige Migräne G43.9 Migräne, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I3594 Common-Migräne I3595 Gewöhnliche Migräne I3593 Migräne ohne Aura I81583 Abdominales Migräne-Syndrom I84488 Basiläre Migräne I3597 Echte Migräne I84600 Familiär-hemiplegische Migräne I3601 Hemiplegische Migräne I3598 Klassische Migräne I3599 Migraine accompagnée

	I3600 Migräne im Basilarisgebiet I84601 Migräne mit akut einsetzender Aura I3596 Migräne mit Aura I84648 Migräne mit Aura ohne Kopfschmerzen I84644 Migräne mit prolongierter Aura I77054 Migräne-Äquivalent I77056 Migräne-Status I28129 Status migraenosus I3602 Komplizierte Migräne I76572 Abdominale Migräne I3604 Chronische Migräne I3603 Moebius-Krankheit [Ophthalmoplegische Migräne] I3607 Morbus Moebius [Ophthalmoplegische Migräne] I3605 Ophthalmoplegische Migräne I3606 Periodische Lähmung des Nervus ophthalmicus [Ophthalmoplegische Migräne] I76573 Retinale Migräne I93640 Moebius-Syndrom I18419 Halbseitige Kopfschmerzen im Sinne von Migräne I18418 Hemikranie im Sinne von Migräne I65924 Idiopathische Migräne I65471 Migraine I18412 Migräne I18417 Migräneanfall I75550 Migräne-Kopfschmerzen I18415 Migränesyndrom I18413 Migräne-Variante I18416 Migräne-Zephalgie I18414 Vegetative Migräne
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
AQUIPTA wird angewendet zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	11.08.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Population A:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin (wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (nur bei chronischer Migräne) oder Erenumab
A	<u>Population B:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen.	<u>Erenumab</u> oder <u>Fremanezumab</u> oder <u>Galcanezumab</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV fand am 17. April 2024 statt. Dabei wurde die folgende ZVT für die Population A und B benannt:

- A. Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant:

- Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab.

AbbVie folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist aber der Meinung, dass sich die zugrundeliegende Evidenz für Topiramat im Anwendungsgebiet nicht geändert hat und Topiramat weiterhin eine gut wirksame Therapieoption zur Migräne-Prophylaxe ist.

AbbVie hat basierend auf mehreren Beratungsgesprächen explizit für das AMNOG-Verfahren eine direktvergleichende Studie zum Vergleich von Atogepant gegenüber der vom G-BA mehrfach bestätigten ZVT Topiramat aufgesetzt (TEMPLE-Studie), um den Zusatznutzen von Atogepant in Population A nachweisen zu können. Diese Studie ist jedoch nach dem Wegfall von Topiramat als mögliche ZVT-Option für die Nutzenbewertung nicht mehr relevant.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Atogepant ist zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen.

Die medikamentöse Prophylaxe zielt darauf ab, die Frequenz, Intensität und Dauer von Migräneattacken zu verringern und damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen. Trotz der bislang verfügbaren therapeutischen Alternativen für die Migräne-Prophylaxe, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an spezifisch wirksamen therapeutischen Optionen, die eine gute Wirksamkeit, ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie eine möglichst einfache Verabreichung vereinen (siehe Ausführungen in Modul 3). Atogepant adressiert eine bestehende therapeutische Lücke. Zum jetzigen Zeitpunkt ist Atogepant, als oraler CGRP-Rezeptor-Antagonist, der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der Gepante, der in Deutschland zur Migräne-Prophylaxe verfügbar ist. Im Vergleich zu den konventionellen oralen Migräne-Prophylaktika ist insbesondere die allgemein sehr gute Verträglichkeit bei hoher Wirksamkeit zu nennen. Atogepant hat zudem eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber den CGRP-mABs¹, hebt sich aber von diesen durch das Alleinstellungsmal der oralen Anwendung ab und bietet den Patienten durch die einfache Darreichung und die kurze Halbwertszeit einen therapierelevanten Vorteil. Atogepant stellt somit eine wertvolle weitere Therapieoption dar, um den hohen therapeutischen Bedarf der bisher unzureichend versorgten Migränepatienten zu adressieren. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) von Atogepant ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 11.08.2023 nachgewiesen.

Für die Population A liegt keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der ZVT vor. Indirekte Vergleiche sind für die Population A (Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen) nicht sinnvoll durchführbar, da die konventionellen Migräne-Prophylaktika seit vielen Jahren zugelassen und in der Praxis etabliert sind, sodass die zugehörigen Studien in einer anderen Versorgungsrealität durchgeführt wurden als die Atogepant-Studien. Für die Nutzenbewertung liegen bei den Studien der konventionellen

¹ Im Sinne einer vereinfachten Schreibweise werden darunter CGRP-Antagonisten und CGRP-Rezeptor-Antagonisten zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Migräne-Prophylaktika zudem keine Auswertungen für die relevante Population A vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher für Population A nicht möglich.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Atogepant gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien für die Population B. Der G-BA hat für diese Teilpopulation Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab als gleichwertige ZVT-Optionen festgelegt. Alle drei Wirkstoffe haben für die bewertungsrelevante Population B, welche Patienten umfasst, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen, einen „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ erhalten. Es liegt keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber einer der ZVT-Optionen vor. Wenn, wie in diesem Fall, mehrere Wirkstoffe gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind, kann nach § 6 Abs. 4 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden. Für den Komparator Erenumab (Komparator 1) liegt mit der Studie LIBERTY eine Studie vor, die eine große Ähnlichkeit mit der Studie ELEVATE aufweist (EM-Patienten mit Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika) und sich daher für einen indirekten Vergleich eignet. Zudem blockiert Erenumab – so wie Atogepant – den CGRP-Rezeptor, was eine zusätzliche Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus nahelegt und so den Vergleich beider Wirkstoffe auch pharmakologisch untermauert.

Neben ELEVATE liegen für Atogepant die Studien ADVANCE und PROGRESS, in die Patienten mit episodischer (ADVANCE) bzw. chronischer (PROGRESS) Migräne eingeschlossen wurden, vor. Aus diesen lassen sich ebenfalls Patienten der AMNOG-Population B (mit Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika) abgrenzen. Dieser im Vergleich zu Komparator 1 erweiterte Studienpool ist für den indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab notwendig, um die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich der Berücksichtigung von EM- und CM-Patienten herzustellen, die in der relevanten Fremanezumab-Studie FOCUS eingeschlossen wurden. In Form einer Meta-Analyse stellen die drei Studien somit eine umfangreiche Datenbasis unter Berücksichtigung von EM- und CM-Patienten dar. Der indirekte Vergleich gegenüber Fremanezumab ermöglicht zusätzlich insbesondere vergleichende Aussagen zur krankheits-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird auch dieser indirekte Vergleich im Rahmen dieses Dossiers dargestellt. Durch die indirekten Vergleiche mit Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) wird die größtmögliche Evidenz für den Nachweis des Zusatznutzens von Atogepant berücksichtigt.

Für Galcanezumab lagen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse der Studie CONQUER, einer Phase-IIIb-Studie, in der analog zur Atogepant-Studie ELEVATE Patienten mit Therapieversagen auf 2-4 konventionelle Migräne-Prophylaktika untersucht wurden, vor. Stattdessen wurden lediglich teilweise sehr kleine Teilpopulationen der Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung herangezogen. Ergebnisse der Studie CONQUER sind zwar veröffentlicht, die publizierten Daten entsprechen jedoch nicht den Vorgaben des G-BA für die frühe Nutzenbewertung und es liegen damit für die CONQUER-Studie keine

Auswertungen zur AMNOG-Population B vor. Zudem ist die Endpunktverfügbarkeit in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien sehr begrenzt. Daher ist ein indirekter Vergleich mit Galcanezumab mit zu großer Unsicherheit behaftet. Galcanezumab wird dementsprechend nicht als geeigneter Komparator für einen indirekten Vergleich eingestuft.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche: Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) und Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Atogepant erfolgt auf Basis der indirekten Vergleiche von Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) und von Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2). Beide Komparatoren haben auf Grundlage der placebokontrollierten Phase-III-Studien LIBERTY bzw. FOCUS einen „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ gegenüber der zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertungen festgelegten ZVT BSC für die Population B (Patienten, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen) erhalten. Die im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche zeigen, dass Atogepant zu den CGRP-mABs ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist und sich zudem in einzelnen Endpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil von Atogepant zeigt. Zusätzlich hebt sich Atogepant insbesondere durch seine für Patienten einfache orale Darreichungsform und seine kurze Halbwertszeit von den bisher verfügbaren Therapieoptionen ab. Basierend auf der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit und der signifikanten Vorteile von Atogepant in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 1-7).

Für das vorliegende Dossier wird von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Komparatorstudien abgesehen, da die Komparatorstudien keine hinreichende Ähnlichkeit bezüglich der Patientencharakteristika zeigen. Für die Nutzenbewertung wurden zwei getrennte Studienpools für Atogepant gegenüber Erenumab bzw. Fremanezumab identifiziert, die jeweils eine größtmögliche Vergleichbarkeit für den indirekten Vergleich gegenüber Erenumab **oder** Fremanezumab sicherstellen. Die Studienpools zeigen insbesondere Unterschiede hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten und der untersuchten Endpunkte und deren Operationalisierung, sodass eine gemeinsame Analyse nicht sachgerecht erscheint und auch nur für wenige Endpunkte möglich ist. Die metaanalytische Betrachtung der Komparatorstudien ist jedoch ergänzend im Anhang 4-G2 dargestellt. Die Ergebnisse decken sich mit den im Dossier gezeigten indirekten Vergleichen zu Komparator 1 und Komparator 2. Für das Dossier wird die gemäß Modulvorlage ebenso mögliche Option gewählt, zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren deskriptiv abzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Atogepant gegenüber Erenumab (Komparator 1) und Fremanezumab (Komparator 2) (AMNOG-Population B)

Endpunkt	Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben	In den Studien ELEVATE und LIBERTY sind keine Todesfälle aufgetreten.	In den Studien ADVANCE, PROGRESS, ELEVATE und FOCUS sind keine Todesfälle aufgetreten.	Ein Zusatznutzen/ geringerer Nutzen ist nicht belegt
Morbidität			
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 50 %	RR: 0,79 [0,41; 1,53]; 0,4808	RR: 0,65 [0,37; 1,13]; 0,1264	Ein Zusatznutzen/ geringerer Nutzen ist nicht belegt.
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um ≥ 75 %	RR: 1,27 [0,35; 4,60]; 0,7112	RR: 1,53 [0,46; 5,13]; 0,4870	
Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um 100%	RR: 0,26 [0,01; 5,36]; 0,3853	RR: 1,52 [0,05; 44,64]; 0,8083	
Anzahl der Migränetage/Monat, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: -0,29 [-1,94; 1,36]; 0,7310; Hedges'g: -0,05 [-0,32; 0,23]	–	
EQ-5D VAS, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: 0,62 [-6,07; 7,31]; 0,8559; Hedges'g: 0,03 [-0,25; 0,30]	LSMD: -2,52 [-6,86; 1,81]; 0,2544; Hedges'g: -0,10 [-0,26; 0,07]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
MSQoL – Verhinderung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 6,16 [1,26; 11,07]; 0,0138 ; Hedges'g: 0,21 [0,04; 0,38]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbare n Zusatznutzen
MSQoL – Einschränkung der Rollenfunktion, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 5,86 [0,56; 11,15]; 0,0302 ; Hedges'g: 0,18 [0,02; 0,35]	
MSQoL – Emotionale Verfassung, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	–	LSMD: 2,54 [-3,07; 8,15]; 0,3750;	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Atogepant vs. Erenumab (Komparator 1) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Atogepant vs. Fremanezumab (Komparator 2) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Hedges'g: 0,08 [-0,09; 0,24]	
HIT-6, Veränderung gegenüber dem Baselinewert	LSMD: -2,39 [-5,04; 0,26]; 0,0769; Hedges'g: -0,25 [-0,52; 0,03]	LSMD: -1,92 [-3,79; -0,04]; 0,0449 ; Hedges'g: -0,17 [-0,34; 0,00]	
HIT-6, Verbesserung um ≥ 5 Punkte	RR: 0,98 [0,62; 1,54]; 0,9265	—	
Sicherheit / Verträglichkeit			
UE	RR: 0,96 [0,69; 1,34]; 0,8138	RR: 0,94 [0,74; 1,19]; 0,5890	Ein größerer/ geringerer Schaden ist nicht belegt
SUE	RR: 3,81 [0,09; 164,68]; 0,4867	RR: 7,77 [0,57; 105,83]; 0,1241	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 8,54 [0,17; 427,31]; 0,2826	RR: 1,42 [0,16; 12,97]; 0,7566	
EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimensions Questionnaire Visuelle Analogskala; HIT-6: Headache Impact Test; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Squares Mean Difference; MSQoL: Migraine-Specific Quality of Life; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Population A:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	nein
A	<u>Population B:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen.	ja (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen).
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Atogepant ist als Vertreter der Wirkstoffklasse der Gepante der erste auf dem deutschen Markt verfügbare orale niedermolekulare CGRP-Rezeptor-Antagonist zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. Im indirekten Vergleich gegenüber Erenumab zeigt Atogepant eine vergleichbare Reduktion der Migränetage, eine vergleichbare Verbesserung des HIT-6 sowie ein gleichermaßen gutes Sicherheitsprofil. Daten zur migränespezifischen Lebensqualität auf Basis des MSQoL v2.1 wurden in der LIBERTY-Studie nicht erhoben, sodass für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich möglich ist. Im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab zeigt Atogepant ebenfalls eine vergleichbare Reduktion der Migränetage sowie ein gleichermaßen gutes Sicherheitsprofil. Darüber hinaus zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Atogepant gegenüber Fremanezumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis zweier etablierter Instrumente (MSQoL v2.1 sowie HIT-6). Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Atogepant für die verschiedenen Endpunktkategorien für die Gesamtheit der gewählten Komparatoren zusammenfassend diskutiert und abgeleitet.

Mortalität

In der AMNOG-Population B der Atogepant-Studien und der Studie LIBERTY und FOCUS sind keine Todesfälle aufgetreten. Es gibt daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden von Atogepant in der Nutzendimension Mortalität.

Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat und EQ-5D VAS vor.

In Bezug auf die Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat um $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% zeigten sich in der Studie ELEVATE und der Meta-Analyse (ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS) im Vergleich zu Placebo signifikante Effekte mit deutlichem Vorteil für Atogepant. Für diese Morbiditätsendpunkte zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen Atogepant und den Komparatoren Erenumab und Fremanezumab, was die gute Wirksamkeit von Atogepant im Vergleich zu den beiden Komparatoren, die bei diesem Endpunkt einen beträchtlichem Zusatznutzen gegenüber Placebo (+ BSC) erzielen konnten, bestätigt.

In Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand (erhoben durch EQ-5D VAS) zeigte sich in den indirekten Vergleichen von Atogepant zu Erenumab bzw. Atogepant zu Fremanezumab kein signifikanter Unterschied.

Fazit zur Morbidität

Hinsichtlich der Reduktion der Anzahl der Migränetage/Monat und dem patientenberichteten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist zwischen Atogepant und den Komparatoren Erenumab und Fremanezumab kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Zusammenfassend zeigt sich für Atogepant im indirekten Vergleich gegenüber beiden Komparatoren eine vergleichbar gute Wirksamkeit.

Basierend auf den Morbiditätsendpunkten, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden konnten, lässt sich in der Kategorie Morbidität kein Zusatznutzen von Atogepant gegenüber der ZVT ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten krankheitsspezifische Lebensqualität (erhoben durch MSQoL v2.1) und der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen (erhoben durch HIT-6) vor. Der MSQoL v2.1 wurde in der Studie LIBERTY nicht erhoben, sodass ein indirekter Vergleich gegenüber Erenumab für diesen Endpunkt nicht möglich war.

Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (MSQoL v2.1) der Patienten zeigte sich in der Meta-Analyse ein signifikanter Effekt mit deutlichem Vorteil für Atogepant im Vergleich zu Placebo. Die statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch Atogepant bestätigte sich im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab. Hier wurden für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (MSQoL Subskalen – „Verhinderung der Rollenfunktion“ sowie „Einschränkung der Rollenfunktion“) signifikante Vorteile gezeigt.

Für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen (HIT-6)“ zeigte sich für die Studie ELEVATE bezüglich der Veränderung gegenüber dem Baselinewert als auch für die Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Vorteil. Der Vorteil gegenüber der Veränderung zu Baseline bestätigte sich auch in der Meta-Analyse der Atogepant-Studien. Im indirekten Vergleich gegenüber Fremanezumab zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Atogepant gegenüber einer Fremanezumab-Behandlung für den Endpunkt HIT-6 (Veränderung gegenüber Baseline). Dieser Vorteil zeigte sich qualitativ auch im indirekten Vergleich von Atogepant gegenüber Erenumab.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Insgesamt zeigt sich in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Überlegenheit von Atogepant gegenüber der ZVT. Gegenüber Fremanezumab ergibt sich in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens von Atogepant, die auf statistisch signifikanten Vorteilen in Bezug auf zwei Subskalen des krankheitsspezifischen Messinstruments MSQoL v2.1 sowie der Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (HIT-6) beruht. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass über mehrere Messinstrumente hinweg konsistent ein signifikanter Vorteil besteht. Dieser Vorteil von Atogepant ist umso bemerkenswerter, da Fremanezumab selbst in dieser Endpunkt-kategorie gegenüber Placebo (+ BSC) bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Nutzenbewertung erzielen konnte. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber Erenumab bestätigen qualitativ den Vorteil für den Endpunkt HIT-6.

In der Nutzendimension Lebensqualität ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Atogepant gegenüber der ZVT.

Sicherheit/Verträglichkeit

In der Nutzendimension Verträglichkeit wurde der Zusatznutzen von Atogepant basierend auf der Gesamtrate der UE, SUE und zum Therapieabbruch führenden UE bewertet.

In den Ergebnissen der Atogepant-Studie ELEVATE und der Meta-Analyse zu Atogepant wurden bezüglich der UE, SUE und zum Therapieabbruch führenden UE für Atogepant im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Dieses Ergebnis ist für einen aktiven Wirkstoff mit einer beträchtlichen Wirksamkeit ausgesprochen positiv zu bewerten und unterstreicht den Vorteil des spezifischen Wirkmechanismus der CGRP-Antagonisten. Der indirekte Vergleich von Atogepant versus Erenumab und von Atogepant versus Fremanezumab zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Alle drei Wirkstoffe zeigen ein gutes Sicherheitsprofil und sind allgemein gut verträglich.

Fazit zur Verträglichkeit

In der Nutzendimension Verträglichkeit ergibt sich für Atogepant weder ein größerer noch ein geringerer Schaden gegenüber der ZVT.

Ergebnis zum Zusatznutzen in der Population B

Die für die Nutzenbewertung von Atogepant vorgelegten Studien ELEVATE, ADVANCE und PROGRESS weisen entsprechend des niedrigen Verzerrungspotenzials eine hohe Aussagekraft auf und entsprechen somit dem Evidenzgrad 1a der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Für die Atogepant-Studien liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus allen Endpunktkategorien vor, die in die indirekten Vergleiche gegenüber Erenumab und Fremanezumab eingeflossen sind und die regelhaft zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Über beide indirekten Vergleiche von Atogepant mit Erenumab und Atogepant mit Fremanezumab zeigt sich konsistent eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels in der Population B. Der Einsatz von Atogepant führt im Vergleich zur ZVT zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit ist Atogepant der von Erenumab und Fremanezumab weder überlegen noch unterlegen. Die äquivalente Wirksamkeit in Kombination mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie das gleichermaßen günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil konnten für Atogepant durch die vorgelegten indirekten Vergleiche gegenüber der ZVT gezeigt werden. Atogepant hat einen mit den Komparatoren vergleichbaren spezifischen Wirkmechanismus, hebt sich jedoch durch das Alleinstellungsmal der oralen Anwendung und die kurze Halbwertszeit von den ZVT-Optionen (CGRP-mABs) ab und bietet den Patienten hiermit einen therapierelevanten Vorteil.

Atogepant adressiert damit den bestehenden ungedeckten Bedarf an gut wirksamen, innovativen und gut verträglichen Therapien in der Migräne-Prophylaxe. In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist somit entsprechend § 5 Abs. 7 Nr. 4 der AM-NutzenV von einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Atogepant gegenüber der ZVT auszugehen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Migräne ist eine multifaktorielle, beeinträchtigende neurologische Erkrankung, die durch wiederkehrende und oft lähmende Attacken von meist einseitigen Kopfschmerzen von mittlerer bis starker Intensität gekennzeichnet sind und von verschiedenen Symptomen begleitet werden (z. B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Photo- und Phonophobie). Anhand der Häufigkeit der Attacken wird Migräne als episodische Migräne oder chronische Migräne klassifiziert. Kopfschmerzhäufigkeiten und Symptome können im Laufe der Zeit zunehmen, abnehmen oder schwanken.

Die Belastung durch Migräne nimmt insbesondere mit der Häufigkeit der Attacken zu. Anhaltende Einschränkungen durch Kopfschmerzen und neurologische Symptome können sich in allen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich der körperlichen, emotionalen und sozialen Funktionsfähigkeit bemerkbar machen und schränken die Betroffenen erheblich ein. Die Migräne gilt trotz vorhandener Therapieoptionen als nicht heilbar und beeinträchtigt sowohl die Lebensqualität als auch die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen erheblich. Der Schwerpunkt der Migräne-Prophylaxe liegt daher darauf, die Häufigkeit, Dauer und Intensität der Attacken zu verringern. Trotz der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten zeigt sich jedoch in Studien, dass viele Migränapatienten bis heute keine langfristig wirksame Therapie erhalten und eine therapeutische Unterversorgung besteht.

Atogepant ist zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen. Dafür wird – gemäß der vom G-BA festgelegten Fragestellungen – in der vorliegenden Indikation zwischen folgenden beiden Populationen differenziert:

- Population A: Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.
- Population B: Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Obwohl es Therapieoptionen für die Migräne-Prophylaxe gibt, sind die derzeitigen Therapien mit Einschränkungen und Nebenwirkungen oder einer zu geringen Verringerung der Migränehäufigkeit sowie des Schweregrads verbunden, was dazu führt, dass die Medikation häufig abgebrochen wird. Hinzu kommt eine therapeutische Unterversorgung der Patienten, die sich zum einen aus dem Fehlen einer akkuraten Beratung und Diagnosestellung und zum anderen aus dem Fehlen einer angemessenen pharmakologischen Behandlung ergibt.

Da es keine Heilung für die Migräne gibt, steht insbesondere für Patienten mit mehr als 4 Migränetagen pro Monat die Migräne-Prophylaxe im Fokus der Behandlung. Diese zielt mitunter darauf ab, die Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräneattacken zu reduzieren, um die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit der Patienten zu verbessern. Trotz verfügbarer therapeutischer Optionen für die Migräne-Prophylaxe besteht für Patienten oftmals eine Unterversorgung, da zum einen die Auswahl von wirksamen Therapieoptionen limitiert ist und zum anderen oftmals Kontraindikationen, Nebenwirkungen, unzureichendes Ansprechen oder abnehmende Wirksamkeit, lange Halbwertszeit sowie Einschränkungen durch die Darreichungsform (intravenös und subkutan) vorliegen.

Diese Punkte verdeutlichen, dass trotz vorhandener therapeutischer Alternativen für die Migräne-Prophylaxe weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an therapeutischen Optionen besteht, die spezifisch für die Migräne entwickelt und zugelassen wurden und eine gute Wirksamkeit, ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie eine möglichst einfache Verabreichung vereinen.

Atogepant stellt als erster auf dem deutschen Markt verfügbarer oraler, niedermolekularer CGRP-Rezeptor-Antagonist eine neue Therapieoption zur Migräne-Prophylaxe dar und erweitert somit die therapeutischen Optionen für Migränepatienten essenziell. Atogepant wurde speziell für die Migräne-Prophylaxe entwickelt und zugelassen. Im Vergleich zu den konventionellen oralen Migräne-Prophylaktika ist insbesondere die allgemein sehr gute Verträglichkeit bei hoher Wirksamkeit zu nennen. Gegenüber den CGRP-mABs hat Atogepant eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit, hebt sich aber von diesen durch das Alleinstellungsmal der oralen Anwendung ab und bietet den Patienten durch die einfache Darreichung und die kurze Halbwertszeit einen therapierelevanten Vorteil. Atogepant hat eine kurze Halbwertszeit von ca. 11 h und wird im Körper schnell abgebaut, sodass ein kurzfristiges Absetzen der Medikation möglich ist, um z. B. für eine Schwangerschaft oder bei unerwünschten Ereignissen die Therapie zu beenden. Damit steht Migränepatienten erstmals eine zielgerichtete patientenfreundliche orale Therapieoption mit allgemein guter Wirksamkeit und günstigem Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil zur Verfügung.

Die Wirksamkeit von Atogepant wurde in multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien nachgewiesen. In diesen Studien zeigte Atogepant gegenüber Placebo signifikante Vorteile in den Dimensionen Morbidität und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesundheitsbezogene Lebensqualität bei allgemein guter Verträglichkeit, die sich auch in Langzeitdaten bestätigen. Zudem zeichnet sich Atogepant durch einen schnellen Wirkeintritt aus.

Zusammenfassend adressiert Atogepant eine bestehende therapeutische Lücke. Im Vergleich zu den konventionellen oralen Migräne-Prophylaktika ist insbesondere die allgemein sehr gute Verträglichkeit bei hoher Wirksamkeit zu nennen. Darüber hinaus hebt sich Atogepant insbesondere durch die orale Darreichungsform und die geringe Halbwertszeit von den bisher verfügbaren Therapieoptionen ab und stellt somit eine wertvolle Therapieoption dar, um den hohen therapeutischen Bedarf der bisher unzureichend versorgten Migränepatienten zu adressieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Population A:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	1.352.258-1.686.743
A	<u>Population B:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen.	34.565-39.518
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<u>Population A:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	Entspricht der Kurzbezeichnung	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.	1.352.258-1.686.743
A	<u>Population B:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen.	Entspricht der Kurzbezeichnung	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	34.565-39.518
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Population A:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	3.541,28 €
A	<u>Population B:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen.	3.541,28 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<u>Population A:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen.	Metoprolol	Population A	44,17-63,88 €
		Propranolol		127,68-191,52 €
		Flunarizin		51,51-82,06 €
		Amitriptylin		58,47-109,32 €
		Clostridium botulinum Toxin Typ A		3.979,42 €
		Erenumab		3.444,74 €
A	<u>Population B:</u> Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, die nicht für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe infrage kommen.	Erenumab	Population B	3.444,74 €
		Fremanezumab		5.241,12 €
		Galcanezumab		5.531,48 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiet

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion gewarnt werden. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Atogepant abgesetzt und eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

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

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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

Bekannte Abweichungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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